

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 93/14

⑱ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 K 31/135

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 25 36 509 A1

⑪

# Offenlegungsschrift 25 36 509

⑳

Aktenzeichen: P 25 36 509.7

㉑

Anmeldetag: 16. 8. 75

㉒

Offenlegungstag: 18. 3. 76

㉓

Unionspriorität:

㉔ ㉕ ㉖

26. 8. 74 Japan 98195-74

25. 4. 75 Großbritannien 17224-75

㉗

Bezeichnung:

Benzocycloheptenderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel

㉘

Anmelder:

Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka (Japan)

㉙

Vertreter:

Schönwald, K., Dr.-Ing.; Meyer, Th., Dr.-Ing.; Eishold, K.W., Dr.-Ing.;  
Fues, J.F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Kreisler, A. von, Dipl.-Chem.;  
Keller, J.C., Dipl.-Chem.; Selting, G., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte,  
5000 Köln u. 6232 Bad Soden

㉚

Erfinder:

Oka, Yoshikazu, Kobe, Hyogo; Hashimoto, Naoto; Kanno, Morio;  
Suita, Osaka; Nishikawa, Masao, Nagaokakyo, Kyoto (Japan)

DT 25 36 509 A1

PATENTANWÄLTE

Dr.-Ing. von Kreisler † 1973  
Dr.-Ing. K. Schönwald, Köln  
Dr.-Ing. Th. Meyer, Köln  
Dr.-Ing. K. W. Eishold, Bad Soden  
Dr. J. F. Fues, Köln  
Dipl.-Chem. Alek von Kreisler, Köln  
Dipl.-Chem. Carola Keller, Köln  
Dipl.-Ing. G. Selting, Köln

AvK/Ax

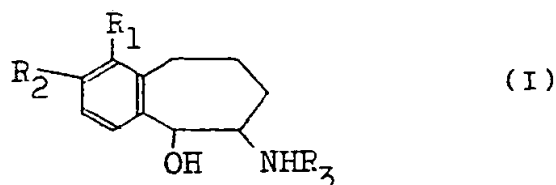
5 KÖLN 1   15.8.75  
DEICHMANNHAUS AM HAUPTBAHNHOF

Takeda Chemical Industries, Ltd.

27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka (Japan).

Benzocycloheptenderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung  
und sie enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue und wertvolle Benzocyclo-  
heptenderivate der Formel



in der  $R_1$  eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, ein mit einer Hydroxylgruppe substituierter niederer Alkylrest oder eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe,  $R_2$  eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe,  $R_3$  Wasserstoff oder ein gegebenenfalls substituierter Kohlenwasserstoffrest ist, und ihre Salze. Die Verbindungen gemäß der Erfindung haben ausgezeichnete pharmakologische Wirkungen, z.B. eine starke bronchodilatatorische Wirkung, und sind wertvoll für die Humantherapie, z.B. für die Behandlung von Asthma.

Als Arzneimittel für die Behandlung von Asthma werden in großem Umfange Isoproterenol und Metaproterenol verwendet, die beide eine stimulierende Wirkung auf die  $\beta$ -Re-

zeptoren des adrenergen Systems haben. Zwar hat Iso-  
proterenol eine bronchodilatatorische Wirkung, die mit  
den  $\beta_2$ -Rezeptoren des adrenergen Systems zusammenhängen  
soll, jedoch hat es auf Grund seiner starken Herzstimu-  
lation, die mit den  $\beta_1$ -Rezeptoren des adrenergen Systems  
im Zusammenhang stehen soll, starke Nebenwirkungen.

Diese Situation stellte einen starken Anreiz für inten-  
sive Forschungen der Anmelderin dar, die in der Synthe-  
tisierung der neuen Verbindungen (I) gipfelten, die eine  
starke bronchodilatatorische Wirkung haben und dennoch  
nur mäßige oder praktisch keine Nebenwirkungen aufweisen,  
die durch Stimulation der  $\beta_1$ -Rezeptoren des adrenergen  
Systems verursacht werden.

Gegenstand der Erfindung sind demgemäß die Verbindungen  
(I) und ihre Salze, die als Arzneimittel für die Behand-  
lung von Asthma wertvoll sind. Die Erfindung ist ferner  
auf ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen  
(I) und ihrer Salze gerichtet.

In der Formel (I) kann die gegebenenfalls substituierte  
Aminogruppe, für die  $R_1$  steht, eine Aminogruppe, eine  
einfach substituierte oder zweifach substituierte Amino-  
gruppe sein. Als mono- oder disubstituierte Aminogruppen  
kommen beispielsweise in Frage: Methylamino, Äthylamino,  
Isopropylamino, Benzylamino, Dimethylamino, Diäthylamino,  
N-Benzyl-N-methylamino, Formylamino, Acetylamino, Propio-  
nylamino, N-Methyl-N-formylamino, N-Methyl-N-acetylamino,  
N-Methyl-N-trifluoracetylamino, N-Benzoyl-N-methylamino,  
N-Benzoyloxycarbonyl-N-methylamino, Methansulfonylamino,  
Äthansulfonylamino, N-Methyl-N-methansulfonylamino,  
N-Benzyl-N-methansulfonylamino, Methoxycarbonylamino,  
Äthoxycarbonylamino, Propoxycarbonylamino, Butoxycarbonyl-  
amino, Carbamoylamino, Methylcarbamoylamino und Äthyl-  
carbamoylamino. Vorteilhaft hiervon sind Aminogruppen,  
mit niederen Alkylresten einfach oder zweifach substitu-

609812/1006

ierte Aminogruppen (wobei der niedere Alkylrest vorteilhaft ein Rest mit bis zu 3 C-Atomen, z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl und Isopropyl, ist) oder Monoacylaminogruppen (z.B. Formylamino, Acetylamino, Methansulfonylamino, Methoxycarbonylamino, Carbamoylamino und Methylcarbamoylamino), insbesondere Aminogruppen oder mit niederen Alkylresten monosubstituierte Aminogruppen (zweckmäßig Aminogruppen, die mit einem niederen Alkylrest mit bis zu 3 C-Atomen substituiert sind, z.B. Methylamino, Äthylamino, n-Propylamino und Isopropylamino).

Der mit Hydroxylgruppen substituierte niedere Alkylrest, für den  $R_1$  in der Formel (I) steht, kann ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, zweckmäßig mit bis zu 3 C-Atomen, z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl und Isopropyl, sein. Bevorzugt hiervon werden Methyl- und Äthylreste, insbesondere der Methylrest. Der vorstehend genannte niedere Alkylrest kann mit einer oder mehreren Hydroxylgruppen in beliebigen Stellungen substituiert sein. Zweckmäßig ist ein mit einer Hydroxylgruppe substituierter niederer Alkylrest, z.B. Hydroxymethyl, 1-Hydroxyäthyl, 2-Hydroxyäthyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, 1-Hydroxyisopropyl und 2-Hydroxyisopropyl. Bevorzugt hiervon werden Hydroxymethyl, 1-Hydroxyäthyl oder 2-Hydroxyäthyl, insbesondere Hydroxymethyl.

Wenn die Hydroxylgruppe  $R_1$  in der Formel (I) geschützt ist, kommen als Schutzgruppen beliebige Gruppen in Frage, die die Hydroxylgruppe  $R_1$  zu schützen vermögen. Als Beispiele geeigneter Schutzgruppen seien genannt: Niedere Alkylreste mit zweckmäßig bis zu 6 C-Atomen (z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, sek.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, tert.-Pentyl und n-Hexyl), niedere Alkenylreste, die zweckmäßig bis zu 6 C-Atome enthalten (z.B. Vinyl und Allyl), niedere Alkynylreste, die zweckmäßig bis zu

6 C-Atome enthalten (z.B. Äthynyl und Propargyl), niedere Cycloalkylreste zweckmäßig mit einem 3- bis 7-gliedrigen Ring (z.B. Cyclopentyl und Cyclohexyl), substituierte niedere Alkylreste (z.B. Methoxymethyl und Butoxymethyl), Aralkylreste (z.B. Benzyl,  $\alpha$ -Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl, Diphenylmethyl und Trytyl), Phenacyl (Phenacyl, p-Bromphenacyl usw.), von Carbonsäuren, Sulfonsäure, Kohlensäure oder Carbaminsäuren abgeleitete Acylreste (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, 2-Methyl-2-butenoyl, Monochloracetyl, Dichloracetyl, Trifluoracetyl, Benzoyl, Toluyll, Mesitoyl, 4-Chlorbenzoyl, 3-Benzoylpropanoyl, Xanthen-9-carbonyl, Benzolsulfonyl, Toluolsulfonyl, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl, Benzyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, Isobornyloxycarbonyl, Carbamoyl und Trichlormethylimidoyl), Silyl (z.B. Trimethylsilyl), Esterreste von anorganischen Säuren (z.B. Esterreste von salpetriger Säure, Schwefelsäure, Borsäure, Dibenzoylphosphoryl, p-Nitrobenzylphosphoryl und p-Brombenzylphosphoryl), Pyranyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranlyl, Thiopyranyl, 4-Methoxytetrahydropyran-4-yl und 2-Nitro-4-methoxyphenylthio.

Wenn die Hydroxylgruppe, für die  $R_2$  in der Formel (I) steht, geschützt ist, kann die Schutzgruppe eine der Schutzgruppen sein, die vorstehend im Zusammenhang mit der Hydroxylgruppe, für die  $R_1$  steht und die ebenfalls geschützt sein kann, genannt wurden. Die Schutzgruppen bei  $R_1$  und  $R_2$  können aneinandergebunden sein und als solche die Hydroxylgruppen schützen.

Als Beispiele solcher kombinierter Schutzgruppen seien genannt: Niedere Alkylidenreste (z.B. Methyliden, Äthyliden, Propyliden, Isopropyliden, Butyliden, Pentyliden

Iminomethyliden und Thioxomethyliden).

Als gegebenenfalls substituerter Kohlenwasserstoffrest, für den  $R_3$  in der Formel (I) steht, kommen beispielsweise in Frage: Geradkettige oder verzweigte niedere Alkylreste mit vorteilhaft bis zu 6 C-Atomen (z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, 1-Methylpropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, 1-Äthylpropyl, n-Hexyl, Isohexyl, 1-Methylpentyl, 1,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylpropyl und 1-Äthyl-1-methylpropyl), niedere Alkenylreste, vorteilhaft solche mit bis zu 6 C-Atomen (z.B. Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, Isopropenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, Pentenyl, Hexenyl und Allyl), niedere Alkynylreste, vorteilhaft solche mit bis zu 6 C-Atomen (z.B. Äthynyl, Propargyl, 1-Äthyl-1-methyl-2-propinyl und 1,1-Dimethyl-2-propinyl), Cycloalkylreste, vorteilhaft solche mit einem 3- bis 7-gliedrigen Ring (z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 2-Methylcyclobutyl, 2-Methylcyclohexyl und Cycloheptyl), Cycloalkenylreste, vorteilhaft solche mit einem 3- bis 7-gliedrigen Ring (z.B. 1-Cyclopentenyl, 2-Cyclopentenyl, 1-Cyclobutenyl, 2-Cyclobutenyl, 1-Cyclohexenyl, 2-Cyclohexenyl, 3-Cyclohexenyl und 2-Cycloheptenyl), Aralkylreste (z.B. Benzyl, Phenäthyl, 3-Phenylpropyl, 2-Phenylpropyl, 1-Phenylpropyl,  $\alpha$ -Methylbenzyl,  $\alpha$ -Äthylbenzyl,  $\alpha$ -Methylphenäthyl,  $\alpha$ -Äthylphenäthyl,  $\alpha,\beta$ -Dimethylphenäthyl,  $\alpha,\alpha$ -Dimethylphenäthyl und  $\alpha$ -Äthyl- $\alpha$ -methylphenäthyl), Aralkenylreste (z.B. Styryl, 3-Phenyl-2-propenyl, 3-Phenyl-1-methyl-1-propenyl,  $\alpha$ -Methylstyryl und  $\alpha,\beta$ -Dimethylstyryl), Arylreste (z.B. Phenyl, Toly und Naphthyl), Cycloalkylalkylreste, deren Cycloalkylrest vorteilhaft einen 3- bis 7-gliedrigen Ring aufweist (z.B. Cyclohexylmethyl, 1-Cyclohexyläthyl, 3-Cyclohexyl-1-methylpropyl und 4-Methylcyclohexylmethyl) und Cycloalkenylalkylreste, deren Cycloalkenylrest vorteilhaft einen 3- bis 7-glie-

drigen Ring aufweist (z.B. 1-Cyclohexenylmethyl). Besonders vorteilhaft hiervon sind niedere Alkylreste mit bis zu 4 C-Atomen (z.B. Methyl, Äthyl, Isopropyl und tert.-Butyl), Cycloalkylreste mit einem 3- bis 7-gliedrigen Ring und Aralkyl- und Cycloalkyl-Alkylreste, deren cyclische Teile durch 2 oder 3 C-Atome vom -NH- in  $\text{NHR}_3$  getrennt sind.

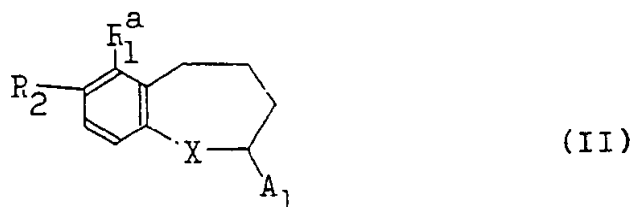
Besonders bevorzugt werden die genannten niederen Alkylreste und die Alkylteile der genannten Aralkyl- und Cycloalkyl-Alkylreste mit dem Verzweigungsteil in  $\alpha$ -Stellung zur NH-Gruppe.

Als Beispiele geeigneter Substituenten an den vorstehend genannten Kohlenwasserstoffresten sind Hydroxylgruppen, niedere Alkoxyreste (z.B. Methoxy, Äthoxy, Propoxy und Butoxy) und Halogenatome (z.B. Chlor, Brom, Jod und Fluor) zu nennen.

Die Verbindungen (I) können nach verschiedenen Verfahren, beispielsweise nach den folgenden Verfahren hergestellt werden:

#### Verfahren 1

Die Verbindungen (I) und ihre Salze können hergestellt werden durch Reduktion von Verbindungen der Formel

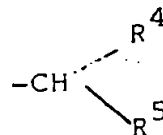


in der  $\text{R}_1^a$  eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, ein mit Hydroxylgruppen substituierter niederer Alkylrest, eine zu einer dieser Gruppen reduzierbare Gruppe oder eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe,  $\text{R}_2$  eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe,  $\text{A}_1$  eine

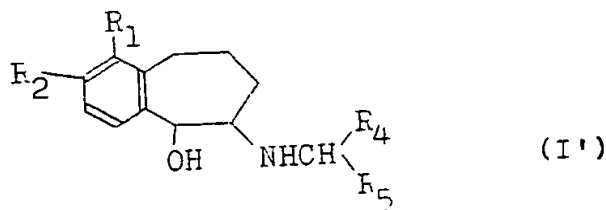
deutung hat) oder eine zu  $\text{-NHR}_3$  reduzierbare Gruppe und X eine Gruppe der Formel  $\text{>C=O}$  oder  $\text{>CH-OH}$  ist mit der Maßgabe, daß in Fällen, in denen  $\text{A}_1$  eine Gruppe der Formel  $\text{-NHR}_3$  ist, X für  $\text{>C=O}$  steht.

### Verfahren 2

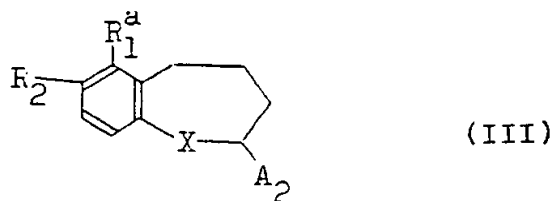
Von den Verbindungen (I) können die Verbindungen, in denen  $\text{R}_3$  eine Gruppe der Formel



ist (worin  $\text{R}_4$  Wasserstoff oder ein niederer Alkylrest und  $\text{R}_5$  Wasserstoff oder ein gegebenenfalls substituierter Kohlenwasserstoffrest ist einschließlich des Falles, in dem  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  gemeinsam mit dem benachbarten C-Atom eine Ringgruppe bilden), d.h. Verbindungen der Formel



in der  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  die oben genannten Bedeutungen haben, und ihre Salze durch Reduktion von Verbindungen der Formel



in der  $\text{R}_1^a$  und  $\text{R}_2$  die oben genannten Bedeutungen haben,  $\text{A}_2$  eine Aminogruppe oder eine zu einer Aminogruppe reduzierbare Gruppe und X eine Gruppe der Formel  $\text{>C=O}$  oder  $\text{>CH-OH}$  ist, in Gegenwart einer Carbonylverbindung der Formel

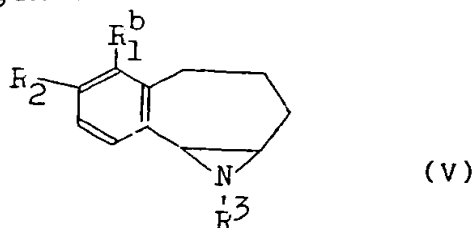




in der  $R_4$  und  $R_5$  die oben genannten Bedeutungen haben, hergestellt werden.

### Verfahren 3

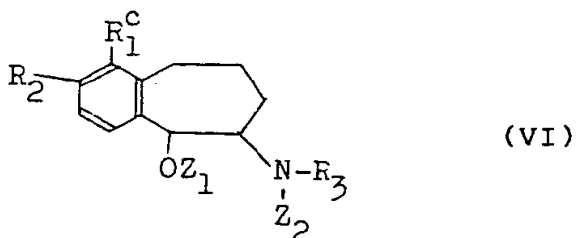
Die Verbindungen (I) und ihre Salze können durch Hydrolyse von Verbindungen der Formel



in der  $R_1^b$  eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, ein mit Hydroxylgruppen substituierter niederer Alkylrest, eine zu einer dieser Gruppen hydrolysierbare Gruppe oder eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe ist und  $R_2$  und  $R_3$  die oben genannten Bedeutungen haben, hergestellt werden.

### Verfahren 4

Die Verbindungen (I) und ihre Salze können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



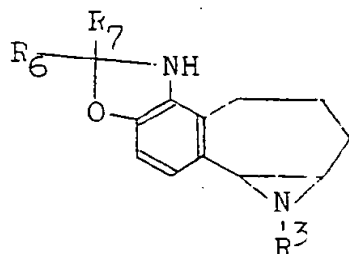
einer Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe bzw. Schutzgruppen unterworfen werden. In der Formel (VI) sind  $R_1^C$  eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, ein mit Hydroxylgruppen substituierter niederer Alkylrest, eine in diese Gruppen durch eine Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe bzw. Schutzgruppen umwandelbare

Gruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Hydroxylgruppe,  $R_2$  und  $-OZ_1$  gegebenenfalls substituierte Hydroxylgruppen und  $Z_2$  Wasserstoff oder eine Schutzgruppe, während  $R_3$  die oben genannte Bedeutung hat mit der Maßgabe, daß wenigstens eine Schutzgruppe in der Formel enthalten ist.

Wenn in den Formeln (II) und (III)  $R_1^a$  für eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, einen mit Hydroxylgruppen substituierten niederen Alkylrest oder eine gegebenenfalls substituierte Hydroxylgruppe steht, so kommen hierfür die vorstehend für  $R_1$  als Beispiele genannten entsprechenden Gruppen in Frage. Wenn  $R_1^a$  für eine Gruppe, die zu einer gegebenenfalls substituierten Aminogruppe reduzierbar ist, oder einen mit Hydroxylgruppen substituierten niederen Alkylrest steht, kommen hierfür die folgenden Gruppen in Frage: Die zu der gegebenenfalls substituierten Aminogruppe reduzierbare Gruppe ist beispielsweise eine Nitrogruppe, Nitroso, Hydroxylamino, mono- oder disubstituiertes Hydroxylamino (N-substituierte, O-substituierte oder N,O-disubstituierte Hydroxylaminogruppen, wobei als Substituent von N beispielsweise die Substituenten der vorstehend im Zusammenhang mit  $R_1$  genannten substituierten Aminogruppen und als Substituenten von O beispielsweise niedere Alkylreste, Aralkylreste und Acylreste in Frage kommen), Diazo, Azido, Phenylhydrazono, eine Gruppe der Formel  $-N=B$  (worin B eine zweiwertige Gruppe ist, die den Substituenten der substituierten Aminogruppen entspricht, die vorstehend für  $R_1$  genannt wurden). Die zu dem mit Hydroxylgruppen substituierten niederen Alkylrest reduzierbare Gruppe ist beispielsweise eine Äthergruppe  $\overline{\text{z.B. Aralkyläther (z.B. Benzyläther und Triäthyläther)}}$  oder eine Estergruppe  $\text{z.B. eine von Carbonsäuren, Carbaminsäuren oder}$

ester, Benzoyl ester, Mesitoylester, 4-Chlorbenzoyl ester, 3-Benzoylpropanoyl ester, Benzyloxycarbonyl ester, Isobornyloxycarbonyl ester und Carbamoyl ester), die an der Hydroxylgruppe oder an den vorstehend für  $R_1$  genannten, mit Hydroxylgruppen substituierten niederen Alkylresten gebildet sind, Alkoxycarbonyl (z.B. Methoxycarbonyl und Äthoxycarbonyl), Phenoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, von Carbonsäuren abgeleitete Acylreste (z.B. Formyl, Acetyl und Propionyl), niedere Alkylreste, die vorteilhaft bis zu 6 C-Atome enthalten (z.B. Methyl und Äthyl) und mit den vorstehend genannten Alkoxycarbonylgruppen, Phenoxycarbonylgruppen, Benzyloxycarbonylgruppen oder von Carbonsäuren abgeleiteten Acylresten substituiert sind.

Wenn in der Formel (V)  $R_1^b$  für eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, einen mit Hydroxylgruppen substituierten niederen Alkylrest und eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe steht, kommen hierfür die für  $R_1$  als Beispiele genannten Gruppen in Frage. Wenn  $R_1^b$  in dieser Formel für eine Gruppe steht, die zu der gegebenenfalls substituierten Aminogruppe oder zu dem mit Hydroxylgruppen substituierten niederen Alkylrest hydrolysierbar ist, kommen hierfür die folgenden Gruppen in Frage: Die zu der gegebenenfalls substituierten Aminogruppe hydrolysierbare Gruppe ist beispielsweise eine Alkylidenaminogruppe (z.B. Äthylidenamino), Aralkylidenamino (z.B. Benzylidenamino), ein Substituent, der gemeinsam mit dem Rest  $R_2$  einen 2-substituierten Oxazolinring bildet. In diesem Fall kann die Verbindung der Formel (V) durch die folgende Formel dargestellt werden:



(V')

(V'')

In der Formel (VI) können die gegebenenfalls substituierte Aminogruppen, der mit Hydroxylgruppen substituierte

Hydroxylgruppe, für die  $R_1^C$  steht, beispielsweise die entsprechenden Gruppen sein, die vorstehend für  $R_1$  genannt wurden. Als Gruppen  $R_1^C$ , die durch eine Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe in eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe oder einen mit Hydroxylgruppen substituierten niederen Alkylrest umgewandelt werden können, kommen beispielsweise die vorstehend für  $R_1^a$  bzw.  $R_1^b$  genannten Gruppen in Frage, die zu einer gegebenenfalls substituierten Aminogruppe oder zu einem mit Hydroxylgruppen substituierten niederen Alkylrest reduzierbar oder hydrolysierbar sind.

In der Formel (III) kann die zu einer Aminogruppe reduzierbar Gruppe  $A_2$  eine beliebige Gruppe sein, die durch die nachstehend beschriebene Reduktion in eine Aminogruppe umgewandelt werden kann, z.B. Nitro, Nitroso, Isonitroso (Oximino), Hydroxylamino, Imino, Diazo, Azido und Phenylhydrazon.

Wenn in der Formel (II) die mit  $A_1$  bezeichnete Gruppe eine zu  $-NHR_3$  reduzierbare Gruppe ist, kommen hierfür beliebige Gruppen in Frage, soweit sie durch die nachstehend beschriebene Reduktion in  $-NHR_3$  umgewandelt werden können. Als Beispiele solcher Gruppen für den Fall, in dem  $R_3$  ein Kohlenwasserstoffrest ist, seien genannt: Aminogruppen, die mit von Carbonsäuren oder Kohlensäure abgeleiteten Acylresten substituiert sind (z.B. Formylamino, Acetylamino, Propionylamino, Isopropionylamino, Butyrylamino, sek.-Butyrylamino,  $\alpha, \alpha$ -Dimethylpropionylamino, Crotonylamino, Cyclohexylcarbonylamino, 2-Cyclohexen-1-ylcarbonylamino, Cyclo-

hexylamino, Benzoylamino und  $\beta$ -Phenylpropionyl-

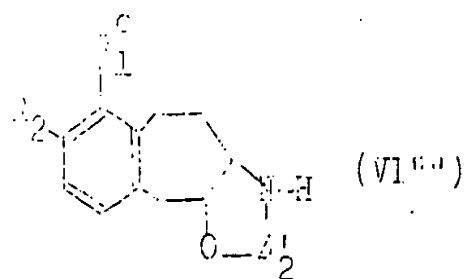
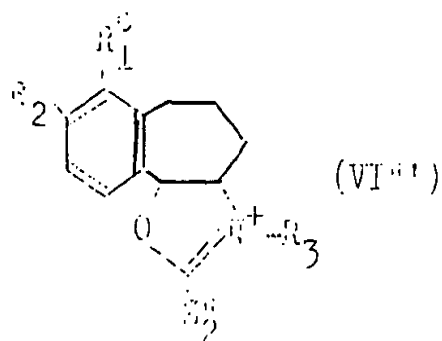
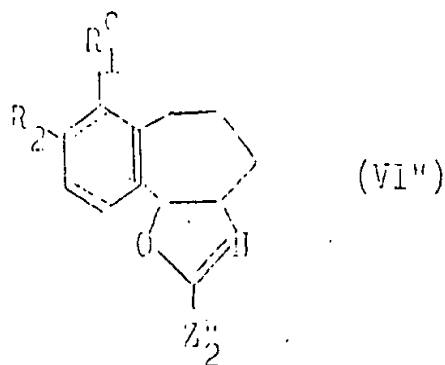
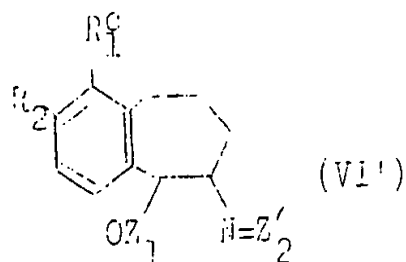
Beispiele für  $A_2$  genannten Gruppen sein.

In den Formeln (I') und (IV) kann der niedere Alkylrest  $R_4$ , der vorteilhaft bis zu 6 C-Atome enthält, geradkettig oder verzweigt, z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl und sek.-Butyl, sein. Der Kohlenwasserstoffrest  $R_5$  kann beispielsweise einer der entsprechenden Reste sein, die vorstehend für  $R_3$  genannt wurden. Es ist zu bemerken, daß  $R_4$  und  $R_5$  gemeinsam mit dem benachbarten C-Atom eine Ringgruppe bilden können. Als Beispiele dieser Ringgruppen seien genannt: Cycloalkan, vorteilhaft mit einem 3- bis 7-gliedrigen Ring (z.B. Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan und Cycloheptan) und Cycloalken, das zweckmäßig einen 3- bis 7-gliedrigen Ring enthält (z.B. Cyclopenten und Cyclohexen). Bevorzugt hiervon wird Cycloalkan mit einem 3- bis 7-gliedrigen Ring.

Wenn in der Formel (VI)  $-OZ_1$  eine geschützte Hydroxylgruppe ist, kommen als Schutzgruppen beispielsweise die vorstehend für  $R_1$  genannten Schutzgruppen in Frage.

Die in Formel (VI) mit  $Z_2$  bezeichnete Schutzgruppe kann eine beliebige Gruppe sein, die die Aminogruppe zu schützen vermag und durch eine Reaktion zur Entfernung von Schutzgruppen entfernt werden kann. Beispiele solcher Gruppen sind Acylreste und die vorstehend als Schutzgruppen für  $R_1$  genannten Aralkylreste. Die Schutzgruppe  $Z_2$  kann die Aminogruppe und/oder Hydroxylgruppe in den mit der Schutzgruppe in  $-OZ_1$  und/oder  $R_3$  verknüpften Formen schützen. Wenn  $Z_2$  mit  $-OZ_1$  verknüpft ist, kommen als verknüpfende Schutzgruppen beispielsweise die vorstehend in Zusammenhang mit  $R_1$  und  $R_2$  genannten verknüpfenden Schutzgruppen in Frage.

Als weitere verknüpfende Schutzgruppen kommen beispielsweise die Gruppen der folgenden Formeln in Frage:



Hierin haben  $R_1^C$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $-OZ_1$  die vorstehend genannten Bedeutungen, und  $Z_2'$  ist ein niederer Alkylidenrest mit bis zu 6 C-Atomen (z.B. Methyliden, Äthyliden, Propyliden, Isopropyliden und Butyliden), ein substituierter niederer Alkylidenrest (z.B. Benzyliden, Phenyläthyliden, 1-Methoxyäthyliden, 1-Äthoxyäthyliden, 1-Phenyläthyliden und Acetylisopropyliden), Fluorenyliden, Phthaloyl oder Succinoyl.  $Z_2''$  steht für Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest mit bis zu 6 C-Atomen (z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl und Hexyl), einen Arylrest (z.B. Phenyl), einen Aralkylrest (z.B. Benzyl und Phenäthyl), Methylthio oder Methoxy, und diese Gruppen  $Z_2''$  können einfach oder mehrfach substituiert sein (z.B. mit Oxylgruppen, niederen Alkoxyresten mit bis zu 6 C-Atomen und Halogenatomen).

Wenn die Verbindungen der Formel (VI') oder (VI'') einer Reaktion zur Entferfung der Schutzgruppe beim Verfahren 4 unterworfen werden, werden gewöhnlich Verbindungen

Die Reduktion beim Verfahren 1 oder 2 wird gewöhnlich nach einem Verfahren durchgeführt, das in Abhängigkeit von dem jeweiligen Ausgangsmaterial in geeigneter Weise beispielsweise aus einem der folgenden üblichen Verfahren ausgewählt ist:

- 1) Katalytische Reduktion mit Platin, Palladium, Rhodium, Nickel o.dgl. als Katalysator.
- 2) Reduktion mit einem Metallhydrid, z.B. Lithiumaluminiumhydrid, Lithiumborhydrid, Lithiumcyanborhydrid, Natriumborhydrid und Natriumcyanborhydrid.
- 3) Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion mit Aluminiumalkoxyd, z.B. Aluminiumisopropoxyd.
- 4) Reduktion mit metallischem Natrium, metallischem Magnesium o.dgl. mit beispielsweise einem Alkohol.
- 5) Reduktion mit Hilfe von Zinkstaub mit einer Base, z.B. einem Ätzalkali.
- 6) Reduktion mit Hilfe eines Metalls, z.B. Eisen oder Zink, mit einer Säure wie Salzsäure oder Essigsäure.
- 7) Elektrolytische Reduktion.
- 8) Reduktion mit Hilfe reduzierender Enzyme.

Hiervon werden die Verfahren (1) und (2) bevorzugt. Natürlich können außer den vorstehend genannten Verfahren beliebige Verfahren angewandt werden, soweit mit ihnen das Ziel der Findung erreicht werden kann.

Die geeignete Reaktionstemperatur ist verschieden in Abhängigkeit von den Ausgangsmaterialien und dem jeweils angewandten Reduktionsverfahren, jedoch liegt sie im allgemeinen im Bereich von etwa  $-20^{\circ}$  bis  $100^{\circ}\text{C}$ . Diese Reaktion wird gewöhnlich bei Normaldruck durchgeführt,



erhöhtem Druck gearbeitet werden. Die Reduktion wird im allgemeinen in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels durchgeführt. Geeignet sind gebräuchliche Lösungsmittel, vorausgesetzt, daß sie das Ausgangsmaterial mehr oder weniger zu lösen vermögen und die Reaktion nicht nachteilig beeinflussen, z.B. Wasser, Alkohole (z.B. Methanol, Äthanol und Propanol), Äther (z.B. Dimethyläther, Diäthyläther, Methyläthyläther, Tetrahydrofuran und Dioxan), Ester (z.B. Äthylacetat und Butylacetat), Ketone (z.B. Aceton und Methyläthylketon), aromatische Kohlenwasserstoffe (z.B. Benzol, Toluol und Xylol), organische Säuren (z.B. Essigsäure und Propionsäure) und Gemische von zwei oder mehreren dieser Lösungsmittel.

Beim Verfahren 2 wird die Reaktion durch Reduktion der Verbindung (III) in Gegenwart der Carbonylverbindung (IV) durchgeführt. An Stelle des Lösungsmittels kann bei dieser Reaktion ein Überschuss der Carbonylverbindung (IV) verwendet werden.

Die Reduktion beim Verfahren 1 oder 2 kann stufenweise durchgeführt werden. Wenn beispielsweise das Ausgangsmaterial mehr als zwei reduzierbare Komponenten enthält, ist es möglich, die Verbindung (I) oder (I') durch stufenweise Reduktion dieser Komponenten herzustellen. Beim Verfahren 1 oder 2 gemäß der Erfindung eignen sich als Ausgangsmaterialien die verschiedensten Verbindungen, die zu den entsprechenden gewünschten Verbindungen (I)

handelt wird.

Falls erforderlich, kann ein Katalysator für die Hydrolyse verwendet werden. Als Katalysatoren eignen sich beispielsweise Säuren und Basen. Als Säuren kommen beispielsweise anorganische Säuren (z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure) und organische Säuren (z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure und Toluolsulfonsäure) in Frage. Als Basen eignen sich beispielsweise anorganische Basen (z.B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat und Natriumsulfit) und organische Basen (z.B. Triäthylamin, Pyridin, Piperidin, N-Methylanilin und Triäthanolamin).

Bei Verwendung einer Säure als Katalysator kann das Säureaddukt der Verbindung (V) als Zwischenprodukt isoliert werden. Dieses Zwischenprodukt kann in üblicher Weise weiter hydrolysiert werden. Das Zwischenprodukt kann auch gebildet werden, indem die Verbindung (V) mit einem der vorstehend genannten Katalysatoren oder einem Elektronenakzeptor, z.B. Aluminiumchlorid, Bortrifluorid, Zinkchlorid und Eisen(III)-chlorid in einem organischen Lösungsmittel (z.B. Benzol, Diäthyläther, Dioxan, Chloroform und Tetrahydrofuran) umgesetzt wird.

Diese Hydrolyse verläuft zwar befriedigend bei Raumtemperatur, jedoch kann die Reaktion zur Regelung der Reaktionsgeschwindigkeit auch bei einer in geeigneter Weise erhöhten oder erniedrigten Temperatur durchgeführt werden. Im allgemeinen wird bei einer Temperatur im Bereich von etwa  $-40^{\circ}\text{C}$  bis  $150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise etwa  $0^{\circ}$  bis  $100^{\circ}\text{C}$ , gearbeitet. Die Reaktionszeit unterliegt

Die vorstehend beschriebene Hydrolyse kann gegebenenfalls stufenweise durchgeführt werden.

Die Reaktion beim Verfahren 4 wird durchgeführt, indem die Verbindung (VI) einer Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe unterworfen wird. Zu diesem Zweck eignen sich beliebige Reaktionen, durch die die Schutzgruppe entfernt werden kann. Als Beispiele vorteilhafter Reaktionen dieser Art sind die Reduktion, die Oxydation und die Solvolyse (z.B. Hydrolyse und Alkoholyse) zu nennen. Im einzelnen seien als Beispiele die folgenden Reaktionen genannt:

- 1) Katalytische Reduktion mit Platin, Palladium, Rhodium, Raney-Nickel o.dgl. als Katalysator.
- 2) Reduktion mit Hilfe von metallischem Natrium, metallischem Kalium o.dgl. mit flüssigem Ammoniak oder einem Alkohol, z.B. Äthanol oder Butanol.
- 3) Reduktion mit einem Metallhydrid, z.B. Lithiumaluminiumhydrid, Natriumaluminiumhydrid und Natriumborhydrid.
- 4) Reduktion mit einem Metall, z.B. Zink oder Eisen, in Gegenwart einer Säure, z.B. einer organischen Säure (z.B. Ameisensäure und Essigsäure) oder einer anorganischen Säure (z.B. Salzsäure und Schwefelsäure).
- 5) Hydrolyse mit Hilfe eines Elektronenakzeptors, z.B. einer anorganischen Säure (z.B. Halogenwasserstoffsäuren (Fluorwasserstoff, Bromwasserstoffsäure, Bromwasserstoff-Essigsäure, Chlorwasserstoff und Jodwasserstoff), Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure und Borsäure), einer organischen Säure (z.B. Trifluoressigsäure, Essigsäure, Oxalsäure, p-Toluolsulfonsäure und Ameisensäure), einer wässrigen Lösung der genannten anorganischen oder organischen Säure, Aluminiumchlorid, Aluminium-

2536509

bromid, Zinkchlorid, Magnesiumjodid, Eisen(III)-chlorid, Bortrichlorid und Bortribromid.

- 6) Hydrolyse mit Hilfe einer anorganischen Base, z.B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Bariumhydroxyd, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, wässrigem Ammoniak und Hydrazinhydrat, oder einer organischen Base, z.B. Pyridinhydrochlorid, Tetramethylammoniumhydroxyd und Collidin-Lithiumjodid.
- 7) Umsetzung mit einem Oxydationsmittel, z.B. konzentrierter Salpetersäure, Chromsäureanhydrid, Kaliumpermanganat, Ozon oder Benzoylperoxyd.
- 8) Umsetzung mit Thioharnstoff, Mercaptid oder Bleiacetat.
- 9) Solvolyse mit einem Lösungsmittel, z.B. Wasser, Methanol und Äthanol.
- 10) Physikalische Behandlung, z.B. elektrolytische Reduktion, elektrolytische Oxydation und Bestrahlung mit UV-Licht.
- 11) Enzymatische Reaktion usw.

Hiervon werden die Reaktionen (1), (3), (5) und (6) bevorzugt. Die geeignete Reaktionstemperatur ist verschieden in Abhängigkeit von den jeweils angewandten Reaktionsverfahren, jedoch liegt sie im allgemeinen im Bereich zwischen etwa  $-40^{\circ}$  und  $150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise zwischen etwa  $0^{\circ}$  und  $100^{\circ}\text{C}$ . Die Reaktion wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt, kann jedoch gegebenenfalls bei vermindertem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden.

Die Reaktion beim Verfahren 4 kann stufenweise durchgeführt werden. Wenn beispielsweise die Ausgangsverbindung (VI) mehr als zwei Schutzgruppen enthält, kann die Verbindung (I) durch stufenweise Entfernung dieser

609812/1006

Schutzgruppen erhalten werden.

Wenn die Reduktion als Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe bzw. Schutzgruppen angewandt wird, sind als Schutzgruppen in  $R_1^C$ ,  $R_2$  und/oder  $-OZ_1$  der Ausgangsverbindung (VI) von den vorstehend für  $R_1^C$ ,  $R_2$  und  $-OZ_1$  genannten verschiedenen Schutzgruppen niedere Alkylreste, niedere Alkenylreste, niedere Alkynylreste, Aralkylreste, Phenacylreste, Acylreste u.dgl. vorteilhaft. Hiervon werden Benzylreste und Benzyloxycarbonylreste bevorzugt. Bei Anwendung der Solvolyse sind von den Schutzgruppen in  $R_1^C$ ,  $R_2$  und/oder  $-OZ_1$  niedere Alkylreste, niedere Alkenylreste, niedere Alkynylreste, substituierte niedere Alkylreste, Aralkylreste, Acylreste, Silylreste, Esterreste von anorganischen Säuren, Pyranyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyle, Thiopyranyle o.dgl. vorteilhaft. Hiervon werden Methyl, Äthyl, Benzyl, Acetyl, Benzyloxycarbonyl und Trifluoracetyl bevorzugt. Als Schutzgruppe  $Z_2$  werden Acylreste oder Aralkylreste, insbesondere Acetylreste, Trifluoracetylreste, Benzyloxycarbonylreste und Benzylreste bevorzugt.

Wenn bei den Verfahren 1 oder 2 in der Ausgangsverbindung (II), (III) und/oder (IV)  $R_1^a$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und/oder  $R_5$  die Gruppen sind, die durch Reduktion gemäß der Erfindung reduzierbar sind, können auch diese Gruppen reduziert werden, wobei die entsprechenden Verbindungen, in denen die vorstehend genannten Komponenten reduziert worden sind, erhalten werden. Wenn beispielsweise  $R_1$  oder  $R_2$  in der Ausgangsverbindung ein Benzyloxyrest ist, können die gewünschten Verbindungen, die eine Hydroxylgruppe als entsprechende Gruppe enthalten, erhalten werden. Wenn  $R_3$  in der Ausgangsverbindung ein Alkenylrest ist, können die gewünschten Verbindungen, die einen Alkylrest enthalten, erhalten werden. Wenn  $R_3$  oder  $R_5$  in der Ausgangsverbindung die Phenyl oder Cycloalkenyl

2536509

enthaltende Gruppe ist, können die gewünschten Verbindungen, die Cycloalkyl als entsprechende Gruppe enthalten, erhalten werden. Wenn  $R_1^a$  in der Ausgangsverbindung (II) und/oder (III) eine der vorstehend genannten substituierten Aminogruppen ist, kann diese Gruppe ebenfalls durch Reduktion gemäß der Erfindung reduziert werden, wobei die gewünschten Verbindungen (I) oder (I'), in denen  $R^1$  eine Aminogruppe oder eine andere substituierte Aminogruppe ist, erhalten werden können. Es ist zu bemerken, daß auch dieser Fall in den Rahmen der Erfindung fällt.

Wenn beim Verfahren 3 in der Ausgangsverbindung (V)  $R_1^b$ ,  $R_2$  und/oder  $R_3$  die hydrolysierbaren Gruppen sind, können diese Gruppen ebenfalls durch die erfindungsgemäße Hydrolyse hydrolysiert werden, wobei die gewünschten Verbindungen (I), die die entsprechende hydrolysierte Gruppe enthalten, erhalten werden können. Beispielsweise kann die gewünschte Verbindung (I), in der  $R_2$  eine Hydroxylgruppe ist, aus der Ausgangsverbindung (V), in der  $R_2$  ein Acyloxyrest ist, erhalten werden.

Wenn  $R_1^b$  in der Ausgangsverbindung (V) die vorstehend genannte substituierte Aminogruppe ist, kann sie ebenfalls durch Hydrolyse gemäß der Erfindung hydrolysiert werden, wobei die gewünschte Verbindung (I), in der  $R_1$  eine Aminogruppe oder andere substituierte Aminogruppe ist, erhalten wird. Als konkretes Beispiel für diesen Fall kann angeführt werden, daß die gewünschte Verbindung (I), in der  $R_1$  eine Methylaminogruppe ist, durch diese Hydrolyse aus der Ausgangsverbindung (V), in der  $R_1^b$  eine N-Methyl-N-trifluoracetylaminogruppe ist, hergestellt werden kann.

Ebenso kann in Fällen, in denen  $R_3$  in der Ausgangsverbindung (VI) die reduzierbare Gruppe ist, die gewünschte Verbindung (I), die die entsprechende reduzierte Gruppe enthält, durch Anwendung der Reduktion als Reaktion beim

2536509

Verfahren 4 erhalten werden. Wenn  $R_3$  die solvolysierbare Gruppe ist, kann die gewünschte Verbindung (I), die die entsprechende solvolysierte Gruppe enthält, erhalten werden, indem die Solvolyse als Reaktion beim Verfahren 4 angewandt wird. Wenn  $R_1^C$  in der Ausgangsverbindung (VI) die vorstehend genannte substituierte Aminogruppe ist, kann diese ebenfalls durch die Reaktion des Verfahrens 4 umgewandelt werden, wobei die gewünschten Verbindungen (I), in denen  $R_1$  eine Aminogruppe oder andere substituierte Aminogruppe ist, erhalten werden können.

Wie aus den vorstehenden Beschreibungen hervorgeht, bezeichnen in den Verfahren 1, 2, 3 und/oder 4 die in der Ausgangsverbindung und in der gewünschten Verbindung gemeinsam enthaltenen Symbole  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_5$  jeweils die unter die gleichen Definitionen fallenden Gruppen, wobei jeweils die mit  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_5$  bezeichneten Gruppen vor und nach den Reaktionen nicht immer gleiche Gruppen sind.

Die gewünschten Verbindungen (I) gemäß der Erfindung lassen sich aus den jeweiligen Reaktionsgemischen leicht nach an sich üblichen Trenn- und Reinigungsverfahren, z.B. durch Konzentrieren, Filtration, Umkristallisation und Säulenchromatographie, isolieren.

Auf Grund der Anwesenheit einiger asymmetrischer Kohlenstoffatome können die Verbindungen (I) in mehreren stereoisomeren Formen, z.B. als geometrische Isomere und optische Isomere auftreten, so daß sie im allgemeinen als Gemische dieser Isomeren anfallen.

Falls gewünscht, können bestimmte geometrische Isomere (z.B. trans-Isomere und cis-Isomere) nach geeigneten Verfahren hergestellt werden, z.B. 1) durch stereospezifische Reaktion, 2) Reaktion unter Verwendung einer Ausgangsverbindung, die die gleiche Konfiguration wie die gewünschte Verbindung hat, und 3) Isolierung des gewünschten Isomeren aus einem Gemisch

von Isomeren mit Hilfe von Verfahren, die aus den vorstehend genannten Trenn- und Reinigungsverfahren in geeigneter Weise ausgewählt sind, z.B. durch Umkristallisation und Säulenchromatographie.

Die razemischen Gemische können, falls gewünscht, nach üblichen Verfahren, z.B. durch Bildung eines Salzes mit einer optisch aktiven Säure oder Base oder auch durch physikalische Adsorption an einem porösen adsorptionsfähigen Harz, getrennt werden. Natürlich fallen alle diese einzelnen isomeren Formen sowie ihre Gemische in den Rahmen der Erfindung.

Die gewünschten Verbindungen (I) gemäß der Erfindung können auch gewonnen werden, nachdem sie in üblicher Weise in Salze, insbesondere physiologisch unbedenkliche Salze, z.B. Säureadditionssalze, beispielsweise Salze von <sup>an</sup>organischen Säuren (z.B. in die Hydrochloride, Hydrobromide und Sulfate) und Salze mit organischen Säuren (z.B. in Maleate, Fumarate, Tartrate, Toluolsulfonate, Naphthalinsulfonate und Methansulfonate) umgewandelt worden sind.

Die in der beschriebenen Weise hergestellten Produkte gemäß der Erfindung, d.h. die Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze, insbesondere die physiologisch un-



Die Verbindungen (I) und ihre Salze haben sehr gute Stabilität.

Für den pharmazeutischen Gebrauch können die Verbindungen gemäß der Erfindung und ihre Salze den Warmblütern einschließlich des Menschen als solche oder in Mischung mit einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Trägern oral oder in anderer Weise in Arzneiformen wie Pulver, Granulat, Tabletten, Kapseln, Injektionslösungen, Inhalationsmitteln usw. verabreicht werden.

Pharmazeutische Zubereitungen, die eine oder mehrere Verbindungen (I) oder ihre Salze enthalten, können nach den für die Herstellung von Pulvern, Granulat, Tabletten, Kapseln, Injektionslösungen, Inhalationsmitteln u.dgl. üblichen Verfahren hergestellt werden. Die Wahl der Arzneiträger hängt von der Art der Verabreichung, der Löslichkeit der Verbindungen (I) und ihrer Salze usw. ab.

Die geeignete Dosierung hängt von der jeweiligen Krankheit und den auftretenden Symptomen, der Darreichungsweise und anderen Bedingungen ab. Vorteilhafte Dosen bei der Therapie von Asthma beim Erwachsenen liegen im Bereich von etwa 1 bis 1000 mg täglich oral, etwa 0,01 bis 10 mg täglich intravenös oder etwa 0,1 bis 100 mg/Dosis bei örtlicher Anwendung in Arzneiformen wie vernebelten Produkten (Aerosol-Inhalationen).

Bevorzugt werden bei der Therapie von Asthma beim Erwachsenen die folgenden Dosierungen:

- 1) Bei Verbindungen (I), in denen  $R_1$  eine Aminogruppe oder ein mit Hydroxylgruppen substituierter niederer Alkylrest ist:
  - a) 1 bis 100 mg täglich bei oraler Verabreichung,
  - b) 0,01 bis 1 mg täglich bei intravenöser Verabreichung

609812/1006

2536509

chung,

c) 0,1 bis 10 mg/Dosis bei örtlicher Anwendung.

2) Bei Verbindungen (I), in denen  $R_1$  eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe ist:

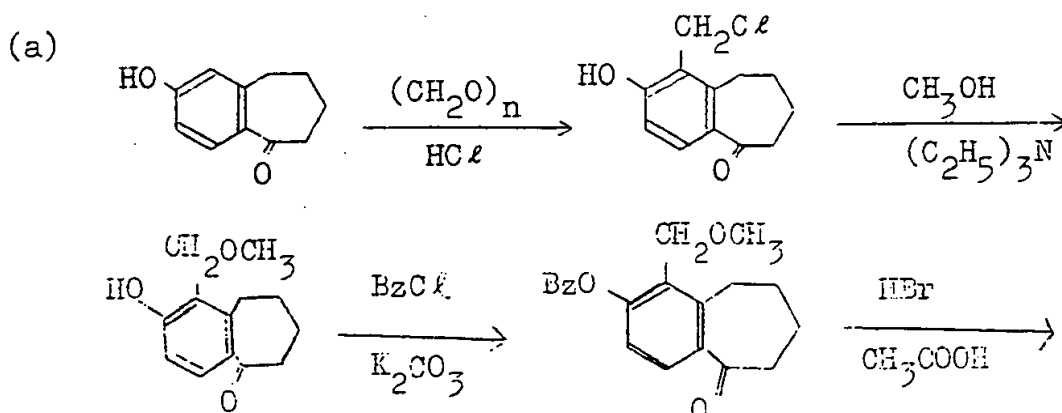
a) 10 bis 1000 mg täglich bei oraler Verabreichung,

b) 0,1 bis 10 mg täglich bei intravenöser Verabreichung,

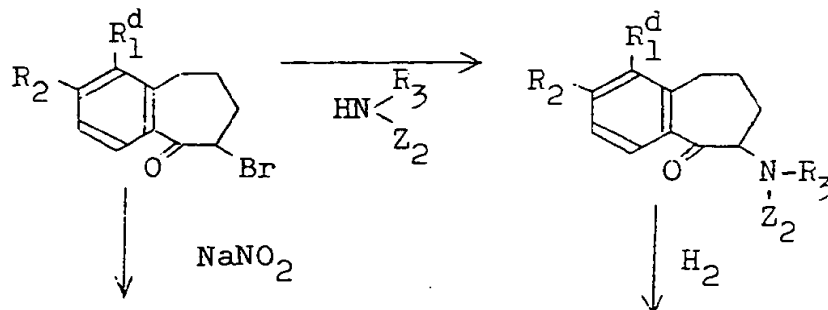
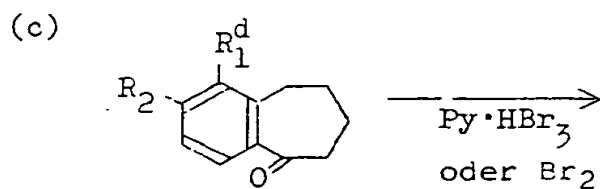
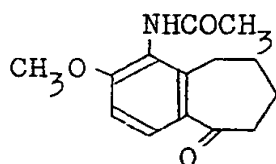
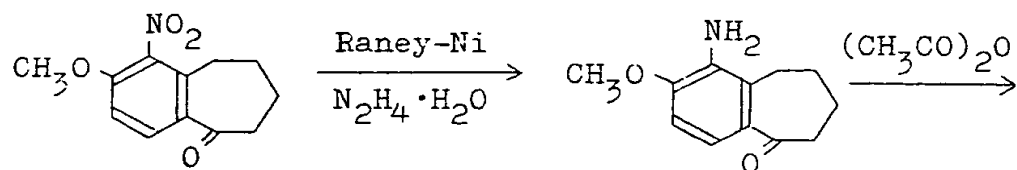
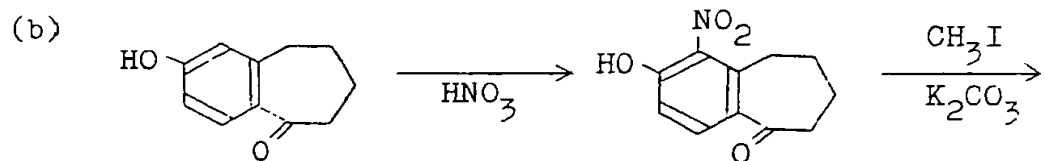
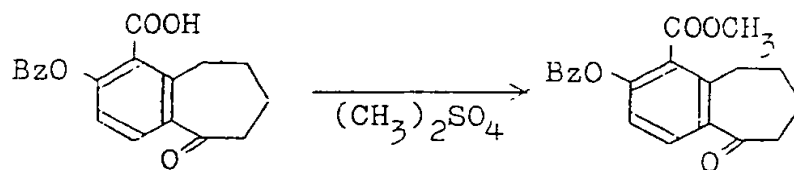
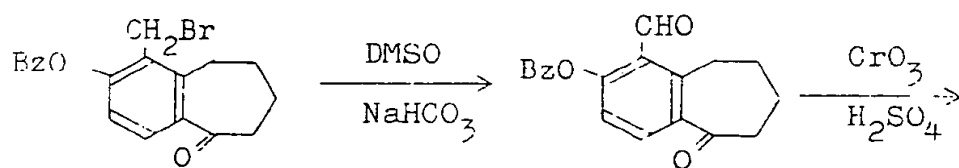
c) 1 bis 100 mg/Dosis bei örtlicher Anwendung.

Die Verbindungen (I) gemäß der Erfindung und ihre Salze sind ferner wertvoll als Zwischenprodukte für die Synthese der verschiedensten Arzneimittel. Beispielsweise können die Verbindungen (I), in denen  $R_1$  und/oder  $R_2$  eine geschützte Hydroxylgruppe sind, durch eine Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe, beispielsweise durch Hydrolyse und Reduktion, leicht in die entsprechenden Verbindungen (I), in denen  $R_1$  und/oder  $R_2$  Hydroxylgruppen sind, umgewandelt werden.

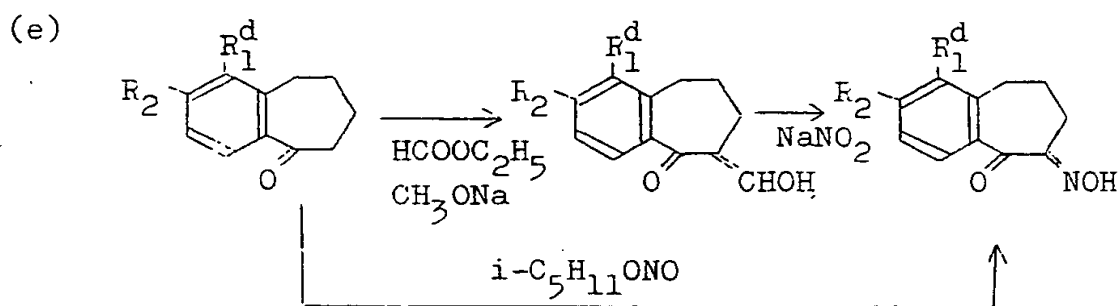
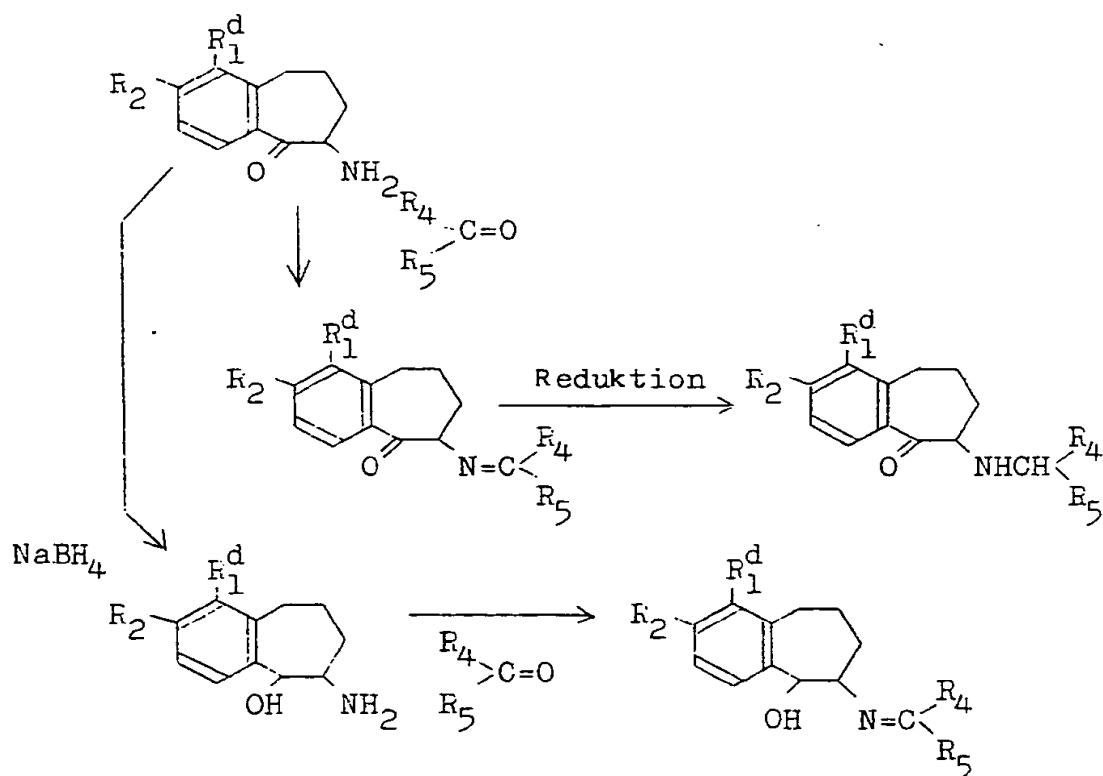
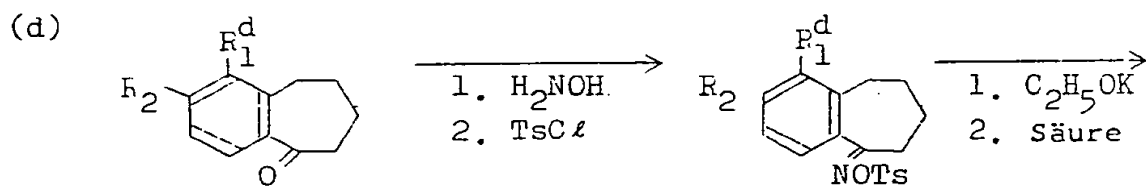
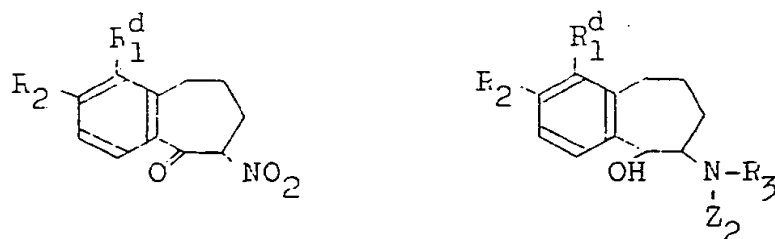
Die Ausgangsverbindungen (II), (III), (V) und (VI) können beispielsweise nach den durch die folgenden Formeln dargestellten Verfahren hergestellt werden.

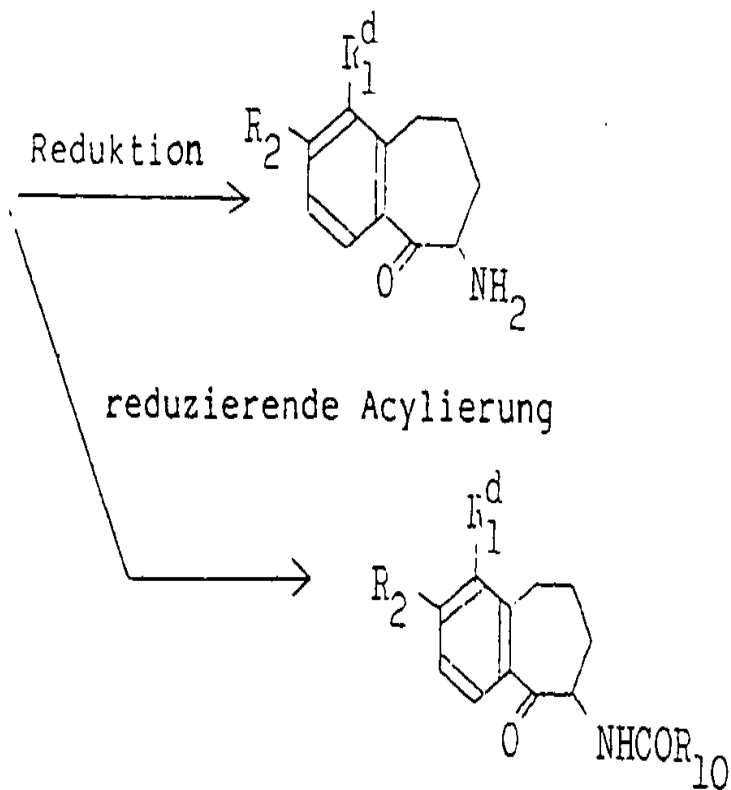


2536509

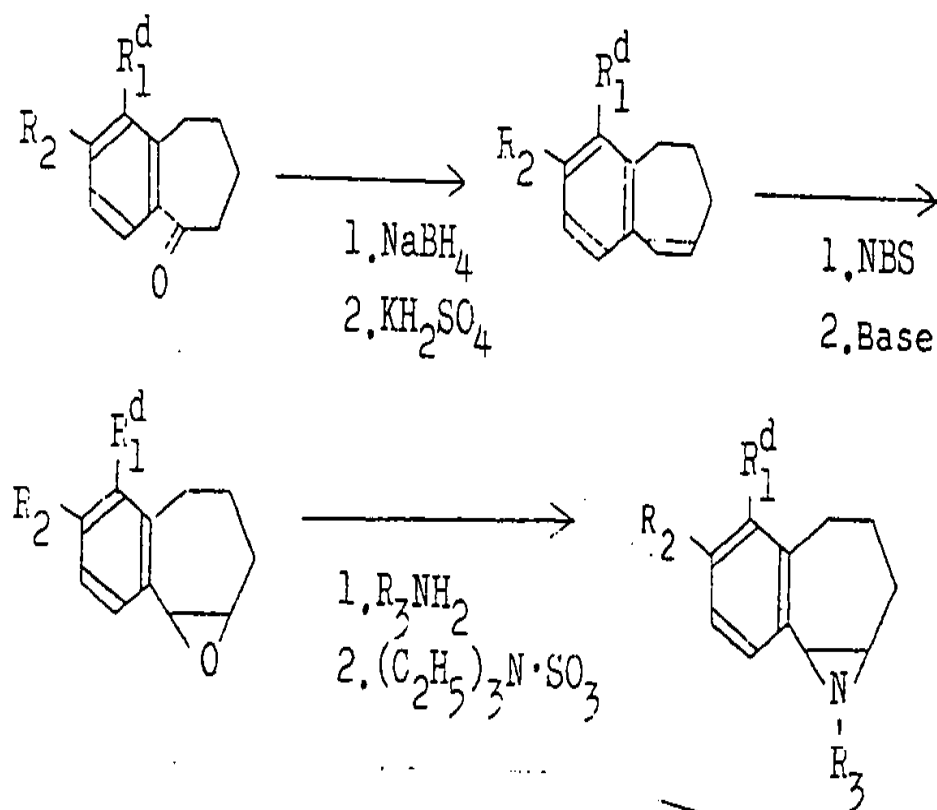


609812/1006





(f)



Hierin haben R R R R und Z die vorstehend ge-

Von den vorstehend genannten Ausgangsverbindungen eignen sich die Verbindungen (II), insbesondere die Verbindung, in der X für  $>C=O$  steht, auch als Zwischenprodukt für die Herstellung verschiedener anderer Arzneimittel außer den Verbindungen (I).

Die Erfindung wird durch die folgenden Bezugsbeispiele und Beispiele weiter erläutert.

#### Bezugsbeispiel 1

In 50 ml einer 4%igen Lösung von Chlorwasserstoff in Äther werden 5 g 1,2-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on gelöst. Unter Rühren wird der Lösung eine Lösung von 10 g Isoamylnitrit in 50 ml Diäthyläther zugetropft. Nach 15 Minuten werden die gebildeten Kristalle abfiltriert, wobei 3 g 1,2-Dimethoxy-6-oxoimino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in Form von farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt  $162-163^{\circ}\text{C}$  erhalten werden.

Elementaranalyse für  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$

Berechnet            C 62.64; H 6.07; N 5.62

Gefunden            C 62.58; H 6.07; N 5.48

#### Bezugsbeispiel 2

In 20 ml Methanol wird 1 g 1,2-Dimethoxy-6-oxyimino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on gelöst. Nach Zugabe von 0,5 g 5%iger Palladiumkohle und 2 ml 20%iger äthanolischer Salzsäure wird eine katalytische Reduktion in strömendem Wasserstoff bei normaler Temperatur

2536509

Diäthyläther umkristallisiert, wobei 0,9 g 6-Amino-1,2-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-onhydrochlorid in Form von farblosen Prismen vom Schmelzpunkt 160 bis 163°C (Zers.) erhalten werden.

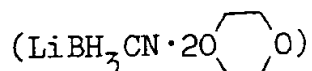
Elementaranalyse für  $C_{13}H_{17}O_3N \cdot HCl$

Berechnet C 57.46; H 6.68; N 5.16

Gefunden C 57.11; H 6.68; N 4.91

### Bezugsbeispiel 3

In einem Gemisch von 10 ml Methanol und 40 ml Aceton werden 540 mg 6-Amino-1,2-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-onhydrochlorid gelöst. Während die Lösung gerührt und mit Eis gekühlt wird, werden 600 mg des Addukts von Lithiumcyanborhydrid und Dioxan



innerhalb von 10 Minuten zugesetzt. Das Gemisch wird weitere 2 Stunden gerührt und mit Eis gekühlt und dann eingeeengt. Dem Rückstand wird Wasser zugesetzt. Die hierbei gebildete farblose ölige Fällung wird mit Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat dehydratisiert und mit äthanolischer Salzsäure angesäuert. Die hierbei gebildeten Kristalle werden abfiltriert, wobei 400 mg 6-Isopropylamino-1,2-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-onhydrochlorid erhalten werden. Durch Umkristallisation aus Chloroform-Diäthyläther werden Kristalle vom Schmelzpunkt 172-174°C (Zers.) erhalten.

Elementaranalyse für  $C_{16}H_{23}O_3N \cdot HCl$

Berechnet C 61.24; H 7.39; N 4.46

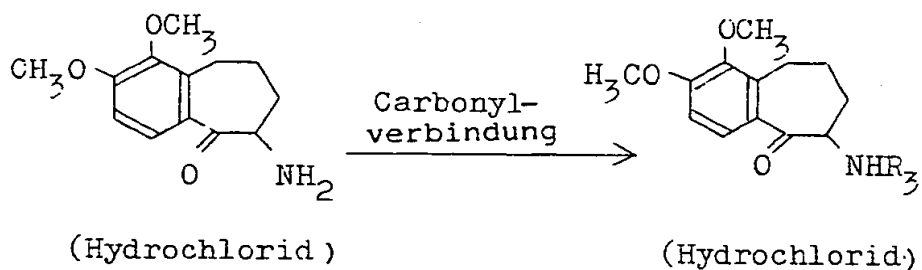
Gefunden C 61.11; H 7.20; N 4.58

Bezugsbeispiele 4 und 5

In der gleichen Weise, wie in Bezugsbeispiel 3 beschrieben, werden die in Tabelle 1 genannten Produkte durch Reduktion der entsprechenden Ausgangsmaterialien hergestellt.

Ausgangsmaterial

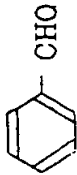
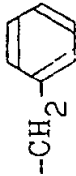

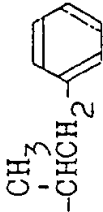
Produkt





2536509

Tabelle 1

Bezugsbei- spiel	Carbonyl- verbindung	Reduktions- mittel	Produkt		
			R <sub>3</sub> in der vorste- henden allge- meinen Formel	Kristallform (Lösungsmittel für Umkristallisation)	Schmelzpunkt (°C)
4		Natriumbor- hydrid		farblose Prismen (Methanol-Diäthyl- äther)	202 - 209
5		Lithiumcyan- borhydrid		farblose Prismen (Methanol-Diäthyl- äther)	213 - 217

Bezugsbeispiel 6

In 8 ml 48%iger wässriger Bromwasserstoffsäure werden 0,5 g 6-Amino-1,2-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-onhydrochlorid gelöst. Die Lösung wird 3 Stunden am Rückflußkühler erhitzt und dann unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Eis gekühlt. Den hierbei gebildeten Kristallen wird Aceton zugesetzt, worauf filtriert wird. Hierbei werden 0,3 g 6-Amino-1,2-dihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-onhydrobromid vom Schmelzpunkt 140 bis 143°C (Zers.) erhalten.

Elementaranalyse für  $C_{11}H_{13}O_3N \cdot HBr$

Berechnet: C 45,85; H 4,55; N 4,86

Gefunden: C 45,80; H 4,48; N 4,56

Bezugsbeispiele 7 bis 9

Auf die in Bezugsbeispiel 6 beschriebene Weise werden die in Tabelle 2 genannten Produkte durch Hydrolyse der entsprechenden Ausgangsmaterialien hergestellt.

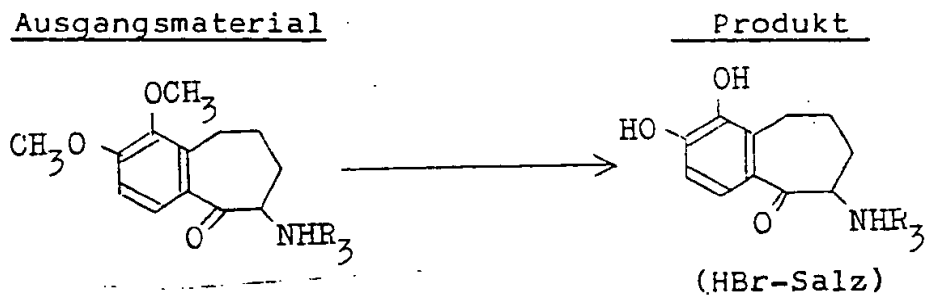


Tabelle 2

Bezugsbeispiel	R <sub>3</sub>	Kristallform (Lösungsmittel für Umkristallisation)	Schmelzpunkt (°C) (Zers.) usw.	Bemerkungen
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} < \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	farblose pulverförmige Kristalle (Aceton-Diäthyläther)	kein scharfer Schmelzpunkt	Ausgangsmaterial in Form des Hydrochlorids
8	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}_2- \end{array}$	farblose flaumige Kristalle (Methanol-Diäthyläther)	139 - 143	Ausgangsmaterial in Form des Hydrochlorids
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} < \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	amorphes Pulver	Infrarot-Absorptionsspektrum (cm <sup>-1</sup> , Nujol): 3350, 1670, 1600, 1300, 1200, 1020, 820, 740, 700	Ausgangsmaterial in Form der freien Base

609812/1006

2536509

Bezugsbeispiel 10

In 3 ml Diäthyläther wird 1 g 1,2-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on gelöst. Der Lösung werden 0,8 g Brom unter Rühren zugesetzt. Das Gemisch wird weitere 30 Minuten gerührt und dann eingeeengt. Nach Zugabe von Wasser wird der Rückstand mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird dehydratisiert und dann destilliert. Der Rückstand wird aus Petroläther umkristallisiert, wobei 0,8 g 6-Brom-1,2-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in Form von farblosen Prismen vom Schmelzpunkt 66-68°C erhalten werden.

Elementaranalyse für  $C_{13}H_{15}O_3Br$

Berechnet: C 52.19; H 5.05

Gefunden: C 52.35; H 4.59

Bezugsbeispiel 11

In 10 ml Acetonitril werden 0,5 g 6-Brom-1,2-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on und 0,45 g N-Benzyl-N-methylamin gelöst. Das Gemisch wird 3 Stunden am Rückflußkühler erhitzt, worauf das Lösungsmittel abdestilliert wird. Nach Zugabe von Diäthyläther zum Rückstand werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Benzol-Aceton = 30:1) gereinigt und mit äthanolischer Salzsäure behandelt, wobei 0,1 g 6-(N-Benzyl-N-methylamino)-1,2-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-onhydrochlorid als kristallines Pulver vom Schmelzpunkt 170-180°C erhalten wird.

Elementaranalyse für  $C_{21}H_{25}O_3N \cdot HCl$

Berechnet: C 67.10; H 6.97; N 3.73

Gefunden: C 66.87; H 7.04; N 3.66

Bezugsbeispiel 12

In 100 ml wasserfreiem Benzol werden 5 g 1,2-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on gelöst. Zur Lösung werden 15 g Aluminiumchlorid gegeben. Das Gemisch wird 40 Minuten am Rückflußkühler erhitzt und dann in Eiswasser gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird dehydratisiert und eingeeengt. Zum Rückstand wird Petroläther gegeben. Die hierbei gebildeten Kristalle werden aus Äthylacetat-Petroläther umkristallisiert, wobei 3,6 g 1,2-Dihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on als farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 178-182°C erhalten werden.

Elementaranalyse für  $C_{11}H_{12}O_3$

Berechnet: C 68.73; H 6.29

Gefunden: C 68.52; H 6.31

Bezugsbeispiel 13

Zu 10 ml Aceton werden 0,3 g 1,2-Dihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on, 2,5 g Kaliumcarbonat, 0,5 g Natriumjodid und 0,5 g Benzylchlorid gegeben. Das Gemisch wird 7 Stunden am Rückflußkühler erhitzt, worauf das Aceton abdestilliert wird. Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit Diäthyläther extrahiert. Der Diäthyläther wird dann abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei 0,5 g 1,2-Dibenzyloxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on erhalten werden.

2536509

Elementaranalyse für  $C_{25}H_{23}O_4N$

Berechnet: C 74.79; H 5.78; N 3.49

Gefunden: C 74.77; H 5.79; N 3.47

Bezugsbeispiel 14

In 70 ml Methanol werden 3,55 g 1,2-Dibenzyloxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on gelöst. Der Lösung werden 1,2 g Natriumborhydridpulver in kleinen Portionen unter Rühren zugesetzt. Das Gemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur umgesetzt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird in Eiswasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird dehydratisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Diäthyläther-Petroläther umkristallisiert, wobei 2,7 g 1,2-Dibenzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten als farblose flaumige Kristalle vom Schmelzpunkt 112-113°C erhalten werden.

Bezugsbeispiel 15

Zu 50 ml Benzol werden 0,5 g 1,2-Dibenzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und 0,1 g Kaliumhydrogensulfat gegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde am Rückflußkühler erhitzt, wobei das Wasser durch azeotrope Destillation entfernt wird. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diäthyläther und Petroläther versetzt und dann gekühlt, wobei 0,4 g 1,2-Dibenzyloxy-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten in Form von Kristallen vom Schmelzpunkt 157-160°C erhalten werden.

Bezugsbeispiel 16

In 10 ml Dimethylsulfoxyd werden 0,4 g 1,2-Dibenzyloxy-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten gelöst. Während man mit Eis kühlt und Stickstoff durchperlen läßt, gibt man 0,3 g N-Bromsuccinimid zu und überläßt das Gemisch 30 Minuten der Reaktion. Man gießt das Reaktionsgemisch in Eiswasser, extrahiert mit Benzol, wäscht den Rück-

stand mit Wasser, trocknet und engt ein. Zum Rückstand gibt man ein 1:1-Gemisch von Diäthyläther und Petroläther, worauf man filtriert. Hierbei erhält man 210 mg 1,2-Dibenzyloxy-6-brom-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten vom Schmelzpunkt 107-109°C.

Bezugsbeispiel 17

In einem verschlossenen Rohr erhitzt<sup>man</sup> 1,3 g 1,2-Dibenzyloxy-6-brom-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und 25 g tert.-Butylamin 2 Stunden auf 110-120°C, destilliert anschließend das überschüssige tert.-Butylamin ab, verdünnt den Rückstand mit Wasser und extrahiert mit Chloroform. Man dehydratisiert den Extrakt und destilliert das Lösungsmittel ab. Man reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Benzol-Aceton = 9:1) und gibt Petroläther zum erhaltenen Öl. Man isoliert die beim Stehenlassen gebildeten Kristalle ab, wobei man 0,5 g 1,2-Dibenzyl-oxy-5-tert.-butylamino-6-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten vom Schmelzpunkt 98-100°C erhält.

Bezugsbeispiel 18

Zu einer Lösung von 5,85 g 1,2-Dibenzyloxy-5-tert.-butylamino-6-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten in 200 ml Benzol gibt man 4,8 g des Addukts von Triäthylamin und Schwefelsäureanhydrid  $(C_2H_5)_3N \cdot SO_3$  und erhitzt das Gemisch 1 Stunde am Rückfluß. Nach Zugabe von 36 g Kaliumcarbonat kocht man das Gemisch 30 Minuten, gibt 12 g Natriummethoxyd zu und erhitzt weitere 7 Stunden am Rückflußkühler. Man gießt das Reaktionsgemisch in Eiswasser, extrahiert mit Äthylacetat, wäscht den Extrakt mit Wasser, trocknet und destilliert das Lösungsmittel ab. Man läßt den öligen Rückstand abkühlen, wobei man 5,65 g 1,2-Benzyloxy-5,6-tert.-butylimino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten vom Schmelzpunkt 91-95°C erhält.

2536509

Elementaranalyse für  $C_{29}H_{33}O_2N$

Berechnet: C 81.46; H, 7.78; N 3.28

Gefunden: C 81.41; H, 8.11; N 2.94

#### Bezugsbeispiel 19

Zu 1,5 ml Pyridin gibt man 150 mg 6-Amino-1,2-dihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-onhydrobromid. Während man mit Eis kühlt, gibt man 300 mg Benzyloxy-carbonylchlorid zu und überläßt das Gemisch etwa 1 Stunde der Reaktion unter Rühren. Man destilliert das Pyridin ab, verdünnt den Rückstand mit Eiswasser, extrahiert mit Äthylacetat, dehydratisiert den Extrakt und destilliert das Lösungsmittel ab. Man reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Benzol-Aceton = 9:1) und erhält 105 mg 6-Benzyloxycarbonylamino-1,2-bis-benzyloxycarbonyloxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on als farblosen Sirup.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $CDCl_3$ , 60 MHz):  $\delta$  5.08 (2H), 5.30(4H), 7.38(15 H)

#### Bezugsbeispiel 20

Zu einem Gemisch von 200 ml Äthylacetat und 100 ml Wasser gibt man 6 g cis-6-Amino-1,2-benzyloxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclopenten-5-ol und 12 g Kaliumcarbonat. Unter Rühren gibt man 6 g Äthylchlorcarbonat tropfenweise zum Gemisch. Man trocknet die organische Schicht, engt unter vermindertem Druck ein, löst den Rückstand in 100 ml Aceton und gibt unter Rühren Chromsäure-Schwefelsäure zu, bis man keine Farbänderung mehr beobachtet. Man zersetzt die überschüssige Chromsäure mit einer geringen Menge Methanol, filtriert anschließend, gibt Wasser zum Filtrat und extrahiert das Gemisch mit Chloroform. Man trocknet den Extrakt und engt unter vermindertem Druck ein, wobei man 1,2-Dibenzyloxy-6-äthoxycarbonylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclo-



2536509

hepten-5-on (Schmelzpunkt  $120-122^{\circ}\text{C}$ ) erhält. Man löst die erhaltene Verbindung in 50 ml Methanol, gibt zur Lösung unter Rühren 3,7 g Natriumborhydrid, gibt zum Reaktionsgemisch Wasser im Überschuss, extrahiert das Gemisch mit Chloroform und trocknet die Chloroformschicht. Man engt unter vermindertem Druck ein und erhält 2,7 g trans-1,2-Dibenzyloxy-6-äthoxycarbonylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt  $171-174^{\circ}\text{C}$ .

Elementaranalyse für  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}$

Berechnet: C 72.86; H 6.77; N 3.04

Gefunden: C 72.88; H 6.68; N 2.88

#### Bezugsbeispiel 21

Man läßt 4,7 g cis-6-Amino-1,2-dibenzyloxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol mit wasserfreier Essigsäure in 200 ml Methanol reagieren. Nach Einengung des Reaktionsgemisches unter vermindertem Druck gibt man Wasser zum Rückstand, wobei Kristalle gebildet werden. Auf die in Bezugsbeispiel 20 beschriebene Weise oxydiert man die Kristalle mit Chromsäure, reduziert anschließend mit Natriumborhydrid unter Bildung von rohen Kristallen, die man aus Chloroform umkristallisiert. Hierbei erhält man 1,0 g trans-6-Acetylamino-1,2-dibenzyloxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepten-5-ol vom Schmelzpunkt  $219-223^{\circ}\text{C}$ .

Elementaranalyse für  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

Berechnet: C 73.61; H 6.86; N 3.18

Gefunden: C 73.75; H 6.72; N 2.91

Bezugsbeispiel 22

Zu einem Gemisch von 50 ml Äthylacetat und 100 ml Eiswasser gibt man 1,17 g cis-6-Amino-1,2-benzyloxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol und anschließend tropfenweise 0,325 g Äthylchlorcarbonat in 25 ml Äthylacetat, während man mit Eis kühlt und rührt. Man trennt die organische Schicht ab, trocknet sie und engt unter vermindertem Druck ein. Man gibt zum erhaltenen Rückstand 20 ml Diäthyläther, filtriert die gebildeten Kristalle ab und engt das Filtrat ein, wobei man 0,55 g cis-1,2-Dibenzyloxy-6-äthoxycarbonyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 113-115°C erhält.

Elementaranalyse für  $C_{28}H_{31}O_5N$

Berechnet: C. 72.86; H. 6.77; N 3.04

Gefunden: C. 72.89; H. 6.64; N 3.02

Bezugsbeispiel 23

a) Zu einer Suspension von 16,6 g 2-Hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in 90 ml Chloroform gibt man 90 ml konzentrierte Salzsäure und 3,7 g Paraformaldehyd und rührt das Gemisch kräftig 20 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert die Lösung und wäscht die erhaltene Substanz mit Chloroform und Wasser und trocknet, wobei 9,2 g 1-Chlormethyl-2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 178-179°C (Zers.) erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.86

(2H,s), 6.86(1H d), 7.46(1H,d)

b) 13,7 g 1-Chlormethyl-2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on werden in 200 ml Methanol suspendiert. Der Suspension werden 10,5 ml Triäthylamin zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wird 3 Stunden am Rückfluß-

kühler erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand mit Benzol und Wasser geschüttelt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, wobei 12,5 g 2-Hydroxy-1-methoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 118-120°C erhalten werden.

c) 14,0 g 2-Hydroxy-1-methoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on werden in 180 ml Methanol gelöst. Der Lösung werden 5,7 g wasserfreies Kaliumcarbonat, 11,6 g Kaliumjodid und anschließend 9,6 g Benzylchlorid zugesetzt. Das Gemisch wird 3 Stunden unter Rühren am Rückflußkühler erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft. Dem Rückstand werden Benzol und Wasser zugesetzt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, wobei 21,3 g rohes 2-Benzyl-oxy-1-methoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on als orangefarbenes Öl erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1.63-2.02(4H,m), 2.71(2H,t), 3.03(2H,t), 3.40(3H,s),  
4.68(2H,s), 5.15(2H,s), 6.89(1H,d), 7.40(5H,s), 7.68  
(1H,d)

d) Zu einer Lösung von 20,6 g des gemäß Abschnitt (c) erhaltenen Benzyloxyderivats in 75 ml Essigsäure werden 13 ml 47%ige Bromwasserstoffsäure gegeben. Das Gemisch wird 50 Minuten bei etwa 50°C unter Rühren der Reaktion überlassen. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand mit Benzol versetzt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit einem Gemisch von Benzol und n-Hexan gewaschen, wobei 13,2 g 2-Benzyl-oxy-1-brommethyl-6,7,8,9-

2536509

tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 87-89°C erhalten werden.

e) Zu einer Lösung von 12,0 g des gemäß Abschnitt (d) hergestellten Bromderivats in 120 ml Dimethylsulfoxyd werden 24,0 g Natriumbicarbonat gegeben. Das erhaltene Gemisch wird 20 Minuten unter Rühren auf 100°C erhitzt, dann in Eiswasser gegossen und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei 9,9 g 2-Benzoyloxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carbaldehyd in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 115-117°C erhalten wurden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 10,70 (1H, s).

f) Zu einer Lösung von 15,9 g 2-Benzoyloxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carbaldehyd in 400 ml Aceton werden tropfenweise 30 ml Jones-Reagens gegeben, während die Reaktionstemperatur unter 30°C gehalten wird. Das Gemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 ml Methanol wird das Gemisch filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Dem Rückstand werden Wasser und Chloroform zugesetzt. Die Chloroformschicht wird mit wässrigem Natriumbicarbonat extrahiert. Der Extrakt wird mit 3n-Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei 11,9 g rohes 2-Benzoyloxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carbonsäure in Form eines gelben Pulvers vom Schmelzpunkt 170-171°C erhalten wird.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 10,00 (1H).

g) In 120 ml Aceton werden 11,1 g des gemäß Abschnitt (f) hergestellten Carbonsäurederivats gelöst. Zur Lösung werden 6,7 g gemahlene wasserfreies Kaliumcarbonat und 5,0 g Dimethylsulfat gegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand mit Benzol extrahiert und der Extrakt nacheinander mit verdünnter Ammoniumhydroxydlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei 10,3 g Methyl-2-benzyloxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat in Form von blaßgelben Kristallen vom Schmelzpunkt 84-86°C erhalten werden.

Elementaranalyse für  $C_{20}H_{20}O_4$

Berechnet: C 74.06; H 6.21

Gefunden: C 73.92; H 6.19

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3,98 (3H,s).

#### Bezugsbeispiel 24

a) Auf die in den Bezugsbeispielen 14 bis 18 beschriebene Weise wird Methyl-2-benzyloxy-5,6-N-tert.-butylimino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat als blaßgelber Sirup aus Methyl-2-benzyloxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.06(9H,s), 1.50-3.20(8H,m), 3.81(3H,s), 5.52(2H,s), 6.74(1H,d), 7.29(1H,d), 7.31(5H,s)

b) Ein Gemisch von 2,46 g des gemäß Abschnitt (a) hergestellten tert.-Butyliminoderivats, 80 ml Dioxan, 2,5 ml Wasser und 0,78 g Essigsäure wird 2 Std. am Rückflußkühler erhitzt und unter vermindertem Druck zur Trockene einge-

2536509

rigen Lösung von 1,55 g Natriumbicarbonat ausgeschüttelt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 2,48 g rohes trans-Methyl-5-acetoxy-2-benzyloxy-6-tert.-butylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat in Form eines blaßgelben Sirups erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08(9H,s), 1.23-2.00(4H,m), 2.03(3H,s), 2.28-3.38(4H,m), 3.86(3H,s), 5.02(2H,s), 5.69(1H,d,J=7Hz), 6.69(1H,d), 7.26(1H,d), 7.31(5H,s).

c) Zu einer Lösung von 2,48 g des gemäß Abschnitt (b) hergestellten Acetoxyderivats in 60 ml Äthanol werden 1,94 g Natriumhydroxyd in 40 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Reaktionsgemisch mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel werden 0,86 g trans-Methyl-2-benzyloxy-6-tert.-butylamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat in Form eines blaßgelben Sirups erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03(9H,s), 1.25-3.42(9H,m), 3.84(3H,s), 4.22(1H,d,J=9Hz), 5.04(2H,s), 6.92(1H,d,J=9Hz), 7.32(5H,s), 7.71(1H,d,J=9Hz)

#### Bezugsbeispiel 25

a) Zu einer Lösung von 3,0 g Methyl-2-benzyloxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 50 ml wasserfreiem Diäthyläther werden 3 ml Isoamylnitrit und, während mit Eiswasser gekühlt wird, 10,8 ml 5%ige äthanolische Salzsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 Stunden gerührt und unter vermindertem Druck zur

609812/1006

Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyl-äther gewaschen, wobei 2,87 g Methyl-2-benzyloxy-6-hydroxyimino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat vom Schmelzpunkt 158,5 bis 159°C erhalten werden.

Elementaranalyse für  $C_{20}H_{19}NO_5$

Berechnet: C 67.98; H 5.42; N 3.96

Gefunden: C 67.78; H 5.45; N 3.64

b) Zu einer Lösung von 2,0 g des gemäß Abschnitt (a) hergestellten Hydroxyiminoderivats in 53 ml Essigsäure und 13 ml Essigsäureanhydrid werden 2,4 g Raney-Nickel gegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur unter Wasserstoff von Normaldruck gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml eiskaltem Wasser und 10 Tropfen Pyridin gerührt und dann mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Lösungsmittel zur Elution: Äthylacetat-Chloroform (1:1)) werden 1,45 g Methyl-6-acetamido-2-benzyloxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat in Form eines blaßgelben Öls erhalten.

Elementaranalyse für  $C_{22}H_{23}NO_5$

Berechnet: C 69.28; H 6.08; N, 3.67

Gefunden: C, 69.12; H 6.35; N, 3.48

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :

2.04(3H,s), 3.92(2H,s), 4.67-5.27(1H,m), 5.18(2H,s),  
6.47-6.90(1H,m), 6.89(1H,d), 7.35(5H,s), 7.92(1H,d)

c) Zu einer Lösung von 3,10 g Methyl-6-acetamido-2-benzyloxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat in 60 ml Äthanol werden unter Rühren und Kühlen mit Eis 1,45 g Natriumhydroxyd gegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt und hierbei gekühlt. Das überschüssige Reduktionsmittel wird durch Zusatz von Essigsäure zersetzt. Durch Abdampfen des Lösungsmittels und Zugabe von Wasser zum Rückstand mit anschließender Filtration werden 2,62 g eines weißen Feststoffs erhalten. Durch Extraktion des Filtrats mit Äthylacetat und anschließendes Abdampfen werden 0,23 g eines Öls erhalten. Die beiden Substanzen werden vereinigt und aus Äthanol umkristallisiert, wobei 1,50 g trans-Methyl-6-acetamido-2-benzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat vom Schmelzpunkt 138-139°C erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.90(3H,s), 3.85(3H,s), 4.66(1H,d,J=7Hz), 5.05(2H,s),  
6.13(1H,d,J=7.5Hz), 6.74(1H,d), 7.32(6H).

Durch Eindampfen der Mutterlauge und Umkristallisation des Rückstandes aus Äthanol-Diäthyläther werden 0,88 g cis-Methyl-6-acetamido-2-benzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat vom Schmelzpunkt 117-120°C erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.79(3H,s), 3.87(3H,s), 4.95(1H,s), 5.05(2H,s),  
5.63(1H,d), 6.74(1H,d), 7.30(6H)

d) Zu einer Lösung von 1,91 g trans-Methyl-6-acetamido-2-benzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat in 40 ml Äthanol werden 10 ml 3n-Natriumhydroxyd gegeben. Das Gemisch wird 5 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Äthylacetat und Wasser ausgeschüttelt. Eine unlösliche weiße Fällung wird ab-

609812/1006



filtriert (390 mg). Das Filtrat wird mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und eingedampft, wobei 570 mg eines weißen Pulvers erhalten werden. Die beiden Substanzen bestehen aus Methyl-6-amino-2-benzyl-oxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat vom Schmelzpunkt 167-170°C.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

3.80(3H,s), 4.37(1H,d,J=8Hz), 5.13(2H,s), 6.97(1H,d),  
7.37(5H,s), 7.56(1H,d)

e) Auf die in Abschnitt (d) beschriebene Weise wird cis-Methyl-6-acetamido-2-benzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat (1,1 g) mit Natriumhydroxyd hydrolysiert. Das Reaktionsprodukt wird in üblicher Weise in sein Fumarat umgewandelt und aus Äthanol umkristallisiert, wobei 200 mg cis-Methyl-6-amino-2-benzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylatfumarat vom Schmelzpunkt 222 bis 223°C (Zers.) erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

3.78(3H,s), 4.84(1H,s), 5.11(2H,s), 6.38(1H,s),  
6.89(1H,d,J=8.5Hz), 7.25(1H,d,J=8.5Hz), 7.35(5H,s)

#### Bezugsbeispiel 26

a) Zu einer Lösung von 8,6 g 2-Hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in 49 ml konzentrierter Schwefelsäure wird unter Rühren ein Gemisch von 4 ml konzentrierter Salpetersäure und 8 ml konzentrierter Schwefelsäure gegeben, während die Reaktionstemperatur unter -7°C gehalten wird. Nach einstündigem Rühren wird das Reaktionsgemisch auf 250 g Eis gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Durch Eindampfen des Extrakts werden gelbe Kristalle gebildet, die mit Benzol gewaschen werden, wobei 5,0 g 2-Hydroxy-1-nitro-6,7,8,9-

609812/1006

2536509

tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  :

1.6-2.9(4H,m), 2.4-2.9(4H,m), 6.0(1H,breit), 7.00  
(1H,d), 7.62(1H,d)

b) Auf die in Bezugsbeispiel 23-c beschriebene Weise wird 2-Hydroxy-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on benzyliert, wobei 2-Benzyl oxy-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in Form von blaßgelben Blättchen (aus Methanol) vom Schmelzpunkt 105 bis 107°C erhalten wird.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

5.18(2H,s), 6.97(1H,d), 7.32(5H,s), 7.75(1H,d)

#### Bezugsbeispiel 27

a) Auf die in den Bezugsbeispielen 14 bis 18 beschriebene Weise wird 2-Benzyl oxy-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in 2-Benzyl oxy-5,6-tert.-butyl-imino-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten (aus Methanol) in Form von gelben Blättchen vom Schmelzpunkt 120-122°C umgewandelt.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

1.07 (9H,s), 5.12(2H,s), 6.85(1H,d), 7.33(6H,s und d).

b) Eine Lösung von 2,4 g des gemäß Abschnitt (a) erhaltenen Derivats in 55 ml Dioxan, 2,2 ml Wasser und 670 mg Essigsäure wird 12 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingedampft und das hierbei erhaltene braune Öl in Benzol gelöst, mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und eingeeengt. Durch Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol werden 1,9 g trans-2-Benzyl oxy-6-tert.-butylamino-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclo-

2536509

hepten-5-ol in Form von gelben Stäbchen vom Schmelzpunkt 155 bis 157°C erhalten.

Elementaranalyse für  $C_{22}H_{28}N_2O_4$

Berechnet: C 68.72; H 7.34; N 7.29

Gefunden: C 68.68; H 7.13; N 7.04

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :

1.05(9H,s), 4.23(1H,d,J=8Hz), 5.10(2H,s), 6.88(1H,d),  
7.28(5H,s), 7.73(1H,d)

#### Bezugsbeispiel 28

a) Durch Umsetzung von 8,0 g 2-Benzyl-oxo-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on auf die in Bezugsbeispiel 25-a) beschriebene Weise werden 7,2 g 2-Benzyl-oxo-6-hydroxyimino-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in Form von farblosen Blättchen vom Schmelzpunkt 218°C (Zers.) erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ :

5.33(2H,s), 7.37(5H,s), 7.40(1H,d), 7.90(1H,d)

b) Durch Umsetzung von 11,6 g 2-Benzyl-oxo-6-hydroxyimino-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on auf die in Bezugsbeispiel 25-b) beschriebene Weise und Umkristallisation des Produkts aus Chloroform-n-Hexan werden 9,3 g 6-Acetamido-2-benzyl-oxo-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in Form von farblo-

c) 6-Acetamido-2-benzyloxy-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on (11,8 g) wird auf die in Bezugsbeispiel 25-c) beschriebene Weise umgesetzt. Durch Zusatz von Wasser zum erhaltenen gelben Sirup wird eine gelbe Fällung gebildet, die abfiltriert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Chloroform-Methanol (50:1) als Elutionsmittel gereinigt wird, wobei 2,1 g cis-6-Acetamido-2-benzyloxy-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form eines Pulvers erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1.80(3H,s), 4.78(1H,d,J=5Hz), 5.22(2H,s), 5.72(1H,d),  
7.10(1H,d), 7.32(6H,s und d)

Die Elution wird mit Chloroform-Methanol (50:1,5) fortgesetzt, wobei pulverförmiges trans-6-Acetamido-2-benzyloxy-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol erhalten wird. Durch Umkristallisation aus Chloroform-n-Hexan werden 4,3 g farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 175 bis 176°C erhalten.

Elementaranalyse für  $C_{20}H_{22}N_2O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Berechnet: C 63.31; H 6.11; N, 7.39

Gefunden: C 63.58; H 5.91; N, 7.10

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1.80(3H,s), 4.72(1H,dxd, J=4Hz, 7Hz), 5.22(2H,s),  
5.50(1H,d), 7.10(1H,d), 7.35(6H,s), 7.53(1H,d)

d) Das gemäß Abschnitt (c) hergestellte trans-Acetamidoalkoholderivat (4,1 g) wird in der in Bezugsbeispiel 25-b) beschriebenen Weise umgesetzt. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit konzentrierter Salzsäure auf pH 9 bis 10 eingestellt, um Kristallisation zu bewirken. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert, wobei

2,8 g trans-6-Amino-2-benzyloxy-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol vom Schmelzpunkt 167 bis 169°C erhalten werden.

Elementaranalyse für  $C_{18}H_{20}N_2O_4$

Berechnet: C 65.84; H 6.14; N 8.53

Gefunden: C 65.73; H 6.07; N 8.37

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

4.42(1H,d,J=8Hz), 5.20(2H,s), 7.13(1H,d), 7.35(5H,s),  
7.67(1H,d)

e) Zu einer Lösung von 0,82 g des gemäß Abschnitt (d) hergestellten trans-Aminoalkohols in 40 ml Aceton, 10 ml Tetrahydrofuran, 15 ml Äthanol und 0,3 ml konzentrierter Salzsäure werden portionsweise 1,2 g Lithiumcyanborhydrid-Dioxan-Komplex unter Rühren bei Raumtemperatur gegeben. Nach 30 Minuten werden zur Lösung 0,5 ml konzentrierte Salzsäure und nach weiteren 20 Minuten 0,4 g Reduktionsmittel gegeben, worauf das Gemisch über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen wird. Das Gemisch wird unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand mit Äthylacetat extrahiert und der Extrakt eingedampft, wobei 0,9 g trans-2-Benzyloxy-6-isopropylamino-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol als rötliches

Bezugsbeispiel 29

a) Zu einer Lösung von 3,1 g 2-Benzoyloxy-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in 30 ml Äthanol und 10 ml Tetrahydrofuran werden 3,5 g Raney-Nickel gegeben. Das Gemisch wird im Ölbad am Rückflußkühler erhitzt, während eine Lösung von 2 ml Hydrazinhydrat in 5 ml Äthanol zugetropft wird. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat unter vermindertem Druck auf ein Volumen von etwa 20 ml eingeengt. Dem Rückstand wird 1 ml konzentrierte Salzsäure zugesetzt. Die Lösung wird mit 100 ml Diäthyläther verdünnt, wobei 2,5 g 1-Amino-2-benzoyloxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-onhydrochlorid in Form von Nadeln vom Schmelzpunkt 167 bis 170°C erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

5.28(2H,s), 7.1-7.7(7H,m), 9.32(3H,breit)

b) Das gemäß Abschnitt (a) erhaltene Hydrochlorid (2,5 g) wird in 40 ml Dimethylformamid und 3 ml Pyridin gelöst. Dem Gemisch werden 1,5 ml Trifluoressigsäureanhydrid bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch in 400 ml Eiswasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand aus Benzol-n-Hexan umkristallisiert, wobei 2,9 g 2-Benzoyloxy-1-trifluoracetamido-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in Form von farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 138-140°C erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ :

5.10(2H,s), 6.90(1H,d), 7.38(5H,s), 7.75(1H,d),  
8.1(1H,breit)

c) Zu einer Lösung von 10,2 g 2-Benzoyloxy-1-trifluoracetamido-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in 200 ml Aceton werden 13,8 g wasserfreies Kaliumcarbo-

nat und 3,8 ml Methyljodid gegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildete Fällung wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abgedampft. Zum Rückstand wird Äthanol gegeben, wobei 9,4 g 2-Benzoyloxy-1-(N-methyltrifluoracetamido)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on als blaßgelbe Stäbchen vom Schmelzpunkt 101-102°C erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

3.23(3H,s), 5.15(2H,s), 6.98(1H,d), 7.35(5H,s),  
7.83(1H,d)

#### Bezugsbeispiel 30

a) Durch Umsetzung von 6,4 g 2-Benzoyloxy-1-(N-methyltrifluoracetamido)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on auf die in Bezugsbeispiel 25-a) beschriebene Weise werden 7,0 g 2-Benzoyloxy-1-(N-methyltrifluoracetamido)-6-hydroxyimino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclo-

halten, das der Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Chloroform als Elutionsmittel unterworfen wird. Die erhaltene ölige Substanz wird aus Methanol umkristallisiert, wobei 100 mg trans-6-Acetamido-2-benzyloxy-1-(N-methyltrifluoracetamido)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol als farblose Plättchen vom Schmelzpunkt 206-208°C erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.87(3H,s), 3.15(3H,s), 4.70(1H,dxd, J=4Hz,8Hz),  
5.10(2H,s)

Durch Zusatz von Diäthyläther zur Mutterlauge werden 1,8 g eines Gemisches der cis- und trans-Derivate erhalten.

#### Bezugsbeispiel 31

Auf die in den Bezugsbeispielen 14 bis 18 beschriebene Weise wird 2-Benzyloxy-5,6-N-tert.butylimino-1-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten in Form eines braunen Öls aus 2-Benzyloxy-1-(N-methyltrifluoracetamido)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1.07(9H,s), 2.67(3H,s), 1.2-3.2(8H,m), 3.7(1H,breit)  
5.00(2H,s), 6.73(1H,d), 6.97(1H,d), 7.30(5H,s)

#### Bezugsbeispiel 32

a) Zu einer Lösung von 1,0 g Methyl-2-benzyloxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat in 30 ml Chloroform werden 1,1 g Pyridiniumhydrobromidperbromid gegeben. Das Gemisch wird zunächst bei 0°C und



Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDC<sub>3</sub>)  $\delta$  :

3.88(3H,s), 4.78(1H,t,J=6Hz), 5.14(2H,s), 6.87(1H,d),  
7.33(5H,s), 7.63(1H,d)

Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand in 150 ml Äthanol gelöst. Zur Lösung werden 5,9 g Natriumborhydrid gegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Essigsäure zur Zersetzung des überschüssigen Hydrids wird das erhaltene Gemisch unter vermindertem Druck eingedampft. Zum Rückstand werden Benzol und Wasser

Elementaranalyse für  $C_{28}H_{31}O_4N$

Berechnet: C 75.48; H 7.01; N 3.14

Gefunden: C 75.21; H 6.85; N 3.04

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

2.07(3H,s), 3.50(2H,s), 3.86(3H,s), 4.91(1H,d, J=6Hz), 5.02(2H,s), 6.73(1H,d), 7.26(5H,s), 7.29(5H,s), 7.45(1H,d)

c) Das gemäß Abschnitt (b) erhaltene N-Benzylderivat (481 mg) wird auf die in Beispiel 24-d) beschriebene Weise umgesetzt, wobei 511 mg rohes trans-2-Benzyl-6-(N-benzyl-N-methylamino)-1-hydroxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form eines blaßgelben Öls erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

1.3-2.0(4H,breit), 2.10(3H,s), 2.5-3.3(3H,m), 3.52(2H,s), 3.7-4.1(2H,breit), 4.81(2H,s), 4.90(1H,d, J=7Hz), 5.02(2H,s), 6.80(1H,d), 7.31(5H,s), 7.35(5H,s), 7.46(1H,d)

### Bezugsbeispiel 33

a) cis-6-Acetamido-2-benzyl-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol (2,1 g) wird auf die in Bezugsbeispiel 25-b) beschriebene Weise umgesetzt, wobei

b) Zu einer Lösung von 1,5 g des gemäß Abschnitt (a) hergestellten cis-Aminoalkohols in Methanol werden 0,5 ml konzentrierte Salzsäure gegeben. Das Gemisch wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird erneut in 10 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 1,1 g Cyclobutanon wird das Gemisch einige Zeit bei Raumtemperatur gerührt und auf die in Bezugsbeispiel 28-d) beschriebene Weise behandelt. Das erhaltene braune Öl wird auf eine Kieselgelsäule aufgebracht. Aus der Fraktion, die mit 1% Methanol enthaltendem Chloroform eluiert worden ist, werden 350 mg cis-2-Benzyloxy-6-cyclobutylamino-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol als braunes Öl erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1.3-2.4(10H,m), 2.5-3.7(5H,m), 4.3(1H,m), 4.78(1H,d, J=3Hz), 5.15(2H,s), 6.90(1H,d), 7.37(5H,s), 7.43 (1H,d)

#### Bezugsbeispiel 34

Zu einer mit Eis gekühlten Lösung von 181 mg Methyl-2-benzyloxy-6-hydroxyimino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat in 7 ml Äthanol werden 37 mg Natriumborhydrid auf einmal unter Rühren gegeben. Nach einer Rühdauer von 1 Stunde bei der gleichen Temperatur wird das Gemisch mit Essigsäure neutralisiert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit Äthylacetat extrahiert und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei ein weißer Feststoff erhalten wird. Durch Umkristallisation dieses

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.52-2.17(2H,m), 2.25-3.12(4H,m), 3.85(3H,s), 5.03  
(2H,s), 5.26(1H,s), 6.0(2H,breit,s), 6.62-6.83(1H,m),  
7.22-7.47(6H)

### Beispiel 1

In einem Gemisch von 50 ml Wasser und 10 ml Methanol werden 0,5 g 1,2-Dihydroxy-6-isopropylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on-hydrobromid mit 0,2 g Platinoxid als Katalysator reduziert. Nachdem die Wasserstoffaufnahme aufgehört hat, wird der Katalysator abfiltriert. Nach Zugabe von 50 ml Methanol wird das Filtrat unter vermindertem Druck bei einer Temperatur von nicht mehr als 40°C eingeengt. Der Rückstand wird mit Diäthyläther versetzt und das Gemisch stehen gelassen, wobei sich ein Sirup abscheidet, der allmählich kristallisiert. Die Kristalle werden abfiltriert, wobei 370 mg 1,2,5-Trihydroxy-6-isopropylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenhydrobromid als amorphes Pulver vom Schmelzpunkt 145-150°C (Zers.) erhalten werden.

Elementaranalyse für  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HBr}$

Berechnet: C 50.61; H 6.67; N 4.22

Gefunden: C 50.28; H 6.97; N 4.23

### Beispiel 2

Zu 5 ml Methanol werden 250 mg 1,2-Dihydroxy-6-( $\alpha$ -methylphenäthylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-onhydrobromid gegeben. Unter Rühren werden 0,3 g

durch tropfenweisen Zusatz von 1n-Salzsäure auf pH 5 eingestellt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird dehydratisiert. Nach Zugabe von 1 Äquivalent methanolischer Fumarsäurelösung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird aus Methanol-Diäthyläther umkristallisiert, wobei 0,1 g 1,2,5-Trihydroxy-6-( $\alpha$ -methylphenyläthylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenfumarat vom Schmelzpunkt 118-125°C (Zers.) erhalten werden. Dieses Produkt ist ein Gemisch der cis- und trans-Isomeren.

Elementaranalyse für  $C_{20}H_{25}O_3N \cdot C_4H_4O_4$

Berechnet: C 65.00; H 6.59; N 3.16

Gefunden: C 64.49; H 6.18; N 2.98

#### Beispiele 3 bis 10

Auf die in Beispiel 1 und 2 beschriebene Weise werden die in Tabelle 3 genannten Produkte aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien hergestellt.

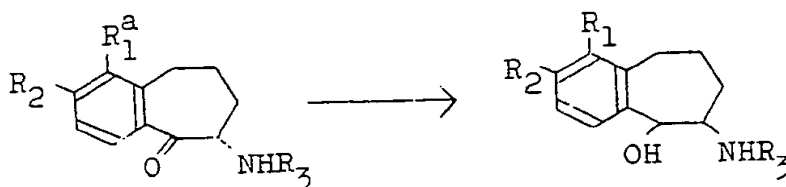






Tabelle 3

Bei- spiel	$R_1 = R_1^a = R_2$	$R_3$	Reduktions- verfahren	Salz	Schmelz- punkt, °C (Zers.) usw.
3	OH	H	kataly- tische Reduktion	Hydro- bromid	Massenspek- trum m/e 209, 191
4	OCH <sub>3</sub>	H	Natrium- borhydrid	frei	140-142
5	OH	CH <sub>2</sub> - 	dto.	Fuma- rat	Massen- spektrum m/e 299, 281, 91
6	OCH <sub>3</sub>		"	"	119-130
7	OBz	CH <sub>3</sub>   CHCH <sub>2</sub> - 	"	frei	85-95
8	OBz	CH <sub>2</sub> - 	"	Hydro- chlorid	177-182

Bz = Benzyl

Beispiele 9 und 10

Auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise werden die in Tabelle 4 genannten Produkte aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien hergestellt.

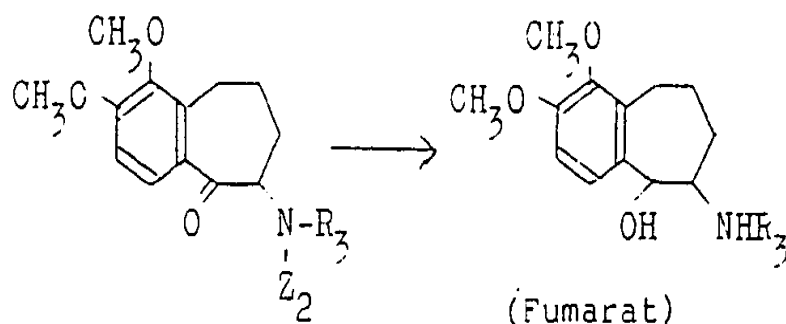





Tabelle 4

Bei- spiel	Ausgangsmaterial		Produkt	
	R <sub>3</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Schmelzpunkt, °C, usw.
9	CH <sub>2</sub> - 	H	CH <sub>2</sub> - 	115-125°C (Zers.)
10	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - 	CH <sub>3</sub>	Massenspektrum m/e 251, 233

Beispiel 11

Eine Lösung von 1 g 1,2-Dibenzyloxy-6-oxyimino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird tropfenweise zu einem Gemisch von 0,8 g Lithiumaluminiumhydrid und 12 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben. Das Gemisch wird 1 5

2536509

Destillation vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird aus Äthylacetat-Petroläther kristallisiert, wobei 0,3 g cis-6-Amino-1,2-dibenzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten vom Schmelzpunkt 139-141°C erhalten werden.

Elementaranalyse für  $C_{25}H_{27}ON_3$

Berechnet: C 77.09; H 6.99; N 3.60

Gefunden: C 77.12; H 6.93; N 3.62

### Beispiel 12

Zu einem Gemisch von 2 ml Wasser und 2 ml Methanol werden 150 mg 6-Benzyloxycarbonylamino-1,2-bis-benzyloxycarbonyloxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on gegeben. Nach Zugabe von 150 mg Platinoxid wird die katalytische Reduktion bei Normaldruck durchgeführt, bis kein Wasserstoff aufgenommen wird. Der Katalysator wird abfiltriert und eine äquivalente Menge methanolischer Fumarsäure zum Filtrat gegeben. Bei Temperaturen, die 30°C nicht übersteigen, wird das Gemisch unter vermindertem Druck eingeeengt. Zum Rückstand wird Diäthyläther gegeben. Das Gemisch wird stehen gelassen und die gebildeten Kristalle abfiltriert, wobei 30 mg 6-Amino-1,2,5-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-fumarat vom Schmelzpunkt 185-190°C erhalten werden. Dieses Produkt ist ein Gemisch der trans- und cis-Isomeren.

Elementaranalyse für  $C_{11}H_{15}O_3N \cdot C_4H_4O_4$

Berechnet: C 55.38; H 5.89; N 4.37

Gefunden: C 56.06; H 5.68; N 4.38



Beispiel 13

In 20 ml Benzol werden 0,5 g cis-6-Amino-1,2-dibenzyl-oxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten gelöst. Zur Lösung werden 3 g Benzaldehyd und eine geringe Menge äthanolischer Salzsäure gegeben. In einer mit Dehydratisierungsvorrichtung versehenen Anordnung wird das Gemisch 3 Stunden am Rückflußkühler erhitzt, worauf das Benzol abdestilliert und rohes 1,2-Dibenzyl-oxy-6-benzylidenamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten erhalten wird. Dieses Produkt wird in 15 ml Methanol gelöst. Unter Zugabe einer katalytischen Menge äthanolischer Salzsäure und von 1g Lithiumcyanborhydrid wird die Reaktion 3 Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach Zugabe von 10 ml 10%iger Salzsäure wird das Gemisch 10 Minuten gerührt und nach Zugabe von 50 ml Wasser mit Diäthyläther gewaschen, mit 10%iger wässriger Natriumhydroxydlösung neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird dehydratisiert und eingeeengt. Zum Rückstand werden äthanolische Salzsäure und Diäthyläther gegeben, wobei 0,2 g cis-6-Benzyl-amino-1,2-dibenzyl-oxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenhydrochlorid vom Schmelzpunkt 177-182°C (Zers.) erhalten werden.

Elementaranalyse für  $C_{32}H_{33}O_3N \cdot HCl$

Berechnet: C 74.47; H 6.64; N 2.71

Gefunden: C 74.61; H 6.44; N 2.85

Beispiel 14

Zu einer Lösung von 130 mg Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden 0,7 g 6-Cyclohexylcarbonylamino-1,2-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on gegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10%iger Salzsäure angesäuert, mit Chloroform

gewaschen, mit 10%iger Natriumhydroxydlösung alkalisch gemacht und mit Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wird dehydratisiert und nach Zugabe von 1 Äquivalent methanolischer Fumarsäure eingeeengt. Dem Rückstand wird ein 1:1-Gemisch von Diäthyläther und Petroläther zugesetzt, wobei 0,4 g 6-Cyclohexylmethylamino-5-hydroxy-1,2-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-fumarat vom Schmelzpunkt 115-125°C erhalten werden.

#### Beispiel 15

In 40 ml Methanol wird 1 g cis-6-Amino-1,2-dibenzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten gelöst. Zur Lösung werden 3,5 g Benzylmethylketon und dann 1,2 g Lithiumcyanborhydrid in kleinen Portionen gegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt, worauf das Methanol abdestilliert wird. Der Rückstand wird mit Diäthyläther extrahiert und der Extrakt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Entwicklerlösungsmittel Benzol-Äthylacetat = 9:1) gereinigt, wobei 0,4 g cis-1,2-Dibenzyl-oxy-5-hydroxy-6-( $\alpha$ -methylphenyläthylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten in Form eines amorphen Pulvers vom Schmelzpunkt 85-95°C erhalten werden.

Elementaranalyse für  $C_{24}H_{27}O_3N$

Berechnet: C 80.44; H 7.35; N, 2.76

Gefunden: C 80.18; H 7.13; N, 2.95

#### Beispiel 16

gegeben. Das Gemisch wird mit Diäthyläther gewaschen, mit 10%iger wässriger Natriumhydroxylösung neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Zum Rückstand werden eine geringe Menge Äthanol und 0,2 g Fumarsäure und anschließend Diäthyläther und Petroläther gegeben, wobei 0,4 g 6-Cyclohexylmethylamino-5-hydroxy-1,2-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-fumarat vom Schmelzpunkt 115-125°C (Zers.) erhalten werden.

Elementaranalyse für  $C_{20}H_{31}O_3N \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Berechnet: C 61.65; H 7.98; N 3.00

Gefunden: C 61.34; H 7.81; N 2.78

### Beispiel 17

In 30 ml Methanol werden 0,2 g 6-Amino-5-hydroxy-1,2-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und 1,5 g Methoxyacetaldehyd gelöst. Die Reduktion wird mit 0,5 g 5% Palladiumkoble als Katalysator durchgeführt

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz:  
 $\delta$  3,3, 3,7, 3,9.

Beispiele 18 bis 22

Die in Tabelle 5 genannten Verbindungen werden durch  
 reduzierende Alkylierung der entsprechenden Ausgangs-  
 materialien auf die in den Beispielen 15 und 16 be-  
 schriebene Weise hergestellt.

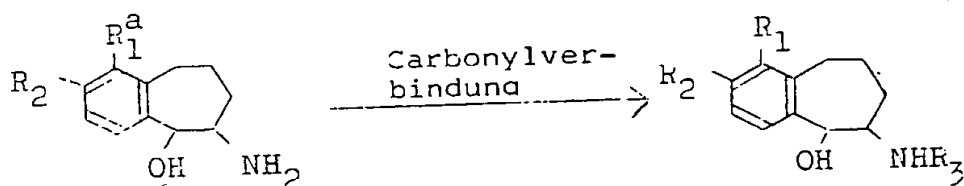


Tabelle 5

Bei- spiel	Carbonylver- bindung	$R_1^a = R_2$	$R_2$	Salz (Konfiguration)	Schmelzpunkt, °C (Zers.)
18	Benzaldehyd	OBz	$\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$	Hydrochlorid (cis)	177 - 182
19	Cyclohexanon	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_2 - \text{C}_6\text{H}_{11}$	Fumarat	125 - 135
20	Cyclohexanon	$\text{OCH}_3$	"	Fumarat	125 - 135
21	Aceton	OH	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Hydrobromid	145 - 150
22	Benzylmethyl- keton	OH	$\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$	Fumarat (cis)	137

Bz = Benzyl

609812/1006

2536509

Beispiel 23

Auf die in Beispiel 17 beschriebene Weise wird 1,2-Dimethoxy-6-oxyimino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on in Gegenwart von Cyclohexanon und Platinoxid katalytisch reduziert, wobei 6-Cyclohexylamino-1,2-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol vom Schmelzpunkt 128-135°C erhalten wird.

Beispiel 24

In 30 ml Dioxan werden 650 mg 1,2-Dibenzyl-5,6-tert.-butylimino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten gelöst. Zur Lösung werden 36 ml 5%ige Schwefelsäure gegeben. Das Gemisch wird 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und dann mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird dehydratisiert und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Benzol-Aceton = 9:1) gereinigt, wobei 300 mg trans-1,2-dibenzyl-5,6-tert.-butylamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten in Form von Kristallen vom Schmelzpunkt 91-95°C erhalten werden.

Elementaranalyse für  $C_{29}H_{35}O_3N$

Berechnet: C 78.17; H 7.92; N 3.14

Gefunden: C 78.87; H 7.56; N 3.11

Beispiele 25 bis 29

Auf die in Beispiel 24 beschriebene Weise werden die in Tabelle 6 genannten Verbindungen aus den entsprechenden 5,6-Iminoderivaten hergestellt.

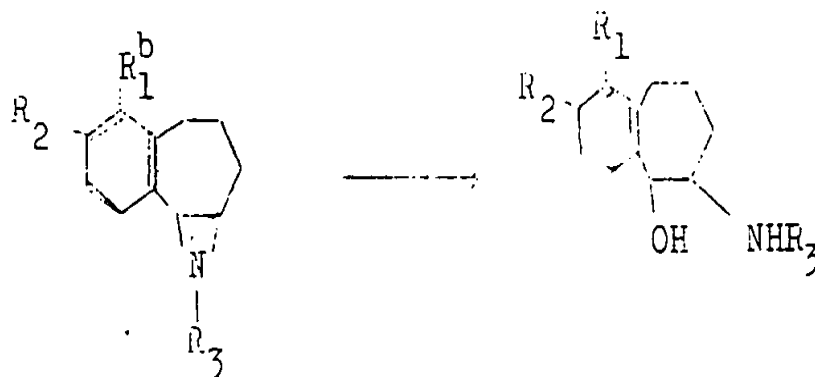




Tabelle 6

Bei- spiel	$R_1^b = R_1 = R_2$	$R_3$	Salz (Konfiguration)	Schmelz- punkt, °C (Zers.)
25	OH	$-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	Hydrobromid	145 - 150
26	$\text{OCH}_3$	-H	frei	140 - 142
27	OBz	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHCH}_2- \end{matrix}$ 	frei	85 - 93
28	$\text{OCH}_3$	- 	Fumarat	119 - 130
29	OH	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	Fumarat (trans)	215 - 216

Bz = Benzyl

Beispiel 30

umkristallisiert, wobei 0,2 g 6-tert.-Butylamino-1,2,5-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenfumarat vom Schmelzpunkt 212-213°C (Zers.) erhalten werden.

Elementaranalyse für  $C_{15}H_{23}O_3N \cdot \frac{1}{2}(C_4H_4O_4 \cdot H_2O)$

Berechnet: C 61.43; H 7.58; N 4.21

Gefunden: C 61.19; H 7.39; N 4.27

#### Beispiel 31

In 15 ml Methanol werden 700 mg trans-1,2-Dibenzoyloxy-6-tert.-butylamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten gelöst. Die katalytische Reduktion wird bei Normaldruck in Gegenwart von 700 mg 10%iger Palladiumkohle als Katalysator durchgeführt. Wenn kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird, wird der Katalysator abfiltriert, worauf 1 Äquivalent methanolische Fumarsäurelösung zum Filtrat gegeben und das Methanol abdestilliert wird. Der Rückstand wird aus Methanol-Diäthyläther umkristallisiert, wobei 430 mg trans-6-tert.-Butylamino-1,2,5-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenfumarat vom Schmelzpunkt 215-216°C (Zers.) erhalten werden.

Elementaranalyse für  $C_{15}H_{23}O_3N \cdot \frac{1}{2}(C_4H_4O_4 \cdot H_2O)$

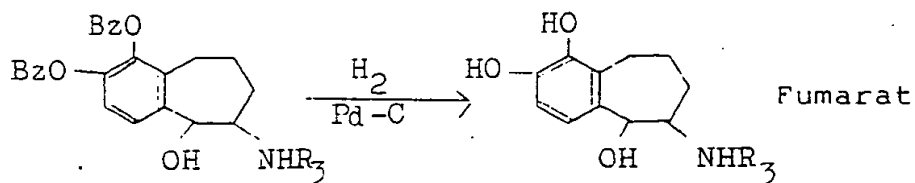
Berechnet: C 61.43; H 7.58; N 4.21

Gefunden: C 61.16; H 7.78; N 3.94

#### Beispiele 32 bis 40


Auf die in Beispiel 31 beschriebene Weise werden die in Tabelle 7 genannten Produkte mit Hilfe der folgenden Reaktion hergestellt:





Bz : Benzyl

Tabelle 7

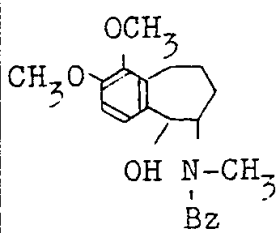
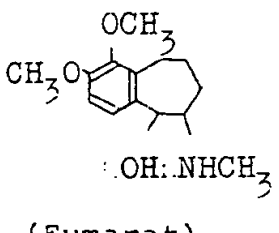
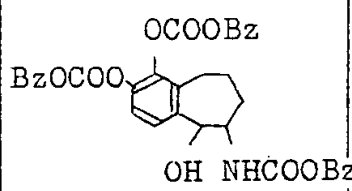
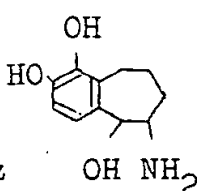
Beispiel	Produkt		
	R <sub>3</sub>	Konfiguration	Schmelzpunkt, °C (Zers.)
32	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	cis	137
33	-H	cis	197 - 200
34	-H	trans	183 - 185
35	-CH <sub>3</sub>	trans	210 - 212
36	-CH <sub>3</sub>	cis	176 - 178
37	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} < \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	cis	186 - 189
38	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} < \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	trans	184 - 186
39	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \end{array}$	trans	140 - 145
40		trans	169 - 171

609812/1006

Beispiele 41 und 42

Die nachstehend in Tabelle 8 unter der Spalte "Produkt" genannten Verbindungen werden aus den unter der Spalte "Ausgangsmaterial" genannten Verbindungen auf die in Beispiel 31 beschriebene Weise hergestellt.

Tabelle 8

Beispiel	Ausgangsverbindung	Produkt (Salz)	Schmelzpunkt, °C (Zers.) usw.
41		 (Fumarat)	Massenspektrum (m/e) 251 (M <sup>+</sup> ) 233 (M-H <sub>2</sub> O)
42		 (Fumarat)	185-190

Bz = Benzyl

Beispiel 43

Zu 3 ml Methanol werden 300 mg cis-6-Acetylamino-1,2,5-triacetyloxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten gegeben, worauf 3 ml 10%ige Salzsäure zugesetzt werden. Das Gemisch wird 1 Stunde auf 90°C erhitzt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit n-Butanol extrahiert. Der Extrakt wird dehydratisiert. Nach Zugabe

von 1 Äquivalent Fumarsäure wird das Lösungsmittel abdestilliert. Zum Rückstand wird Diäthyläther gegeben. Die abgeschiedenen Kristalle werden aus Methanol-Diäthyläther umkristallisiert, wobei 100 mg cis-6-Amino-1,2,5-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenfumarat vom Schmelzpunkt 197-200°C erhalten werden.

#### Beispiel 44

Zu 5 ml 1%iger Salzsäure werden 100 mg 6-(N-Cyclohexyl-N-trifluoracetyl-amino)-5-trifluoracetyloxy-1,2-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten gegeben. Das Gemisch wird 45 Minuten auf 60°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird dehydratisiert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird gleichmäßig durch Zusatz von 50 mg Fumarsäure und einer geringen Menge Äthanol gelöst. Durch Zugabe von Diäthyläther werden 100 mg 6-Cyclohexylamino-5-hydroxy-1,2-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenfumarat vom Schmelzpunkt 119-128°C erhalten.

#### Beispiel 45

In 3 ml Methanol werden 230 mg 1,2-Dibenzoyloxy-6-(N-benzyl-N-trifluoracetyl-amino)-5-trifluoracetyloxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten gelöst. Zur Lösung werden 3 ml 1%ige wässrige Natriumhydroxydlösung gegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde auf 60°C erhitzt und dann unter vermindertem Druck eingeengt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird dehydratisiert und durch Destillation vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in einer geringen Menge äthanolischer Salzsäure gelöst. Zur Lösung wird Diäthyläther gegeben. Die hierbei gebildeten Kristalle werden abfiltriert, wobei 80 mg 6-Benzylamino-1,2-dibenzoyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenhydrochlorid vom Schmelzpunkt 177 bis 182°C (Zers.) erhalten

2536509

werden.

#### Beispiel 46

Ein Gemisch von 1 g 1,2-Dibenzyl oxy-6-äthoxycarbonyl-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on, 1 g Lithiumaluminiumhydrid und 50 ml Tetrahydrofuran wird eine Stunde unter Rühren am Rückflußkühler erhitzt. Nach Abkühlung werden 100 ml Diäthyläther und 10 ml Wasser dem Reaktionsgemisch zugesetzt. Die organische Schicht wird abgetrennt, getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Die durch Zusatz von Diäthyläther zum Rückstand gebildeten Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert, wobei 0,3 g trans-1,2-Dibenzyl oxy-6-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 153-154°C erhalten werden.

Elementaranalyse für  $C_{26}H_{29}O_3N$

Berechnet: C 77.39; H 7.24; N 3.47

Gefunden: C 77.43; H 7.19; N 3.41

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (100 MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  : 4,36 (1 H, d, J = 8 Hz)

#### Beispiele 47 und 48

0,5 g trans-1,2-Dibenzyl oxy-6-äthoxycarbonylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol wird auf die in Beispiel 46 beschriebene Weise umgesetzt, wobei 0,2 g trans-1,2-Dibenzyl oxy-6-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol erhalten werden. Durch den Mischschmelzpunkt und das Infrarotspektrum wird festgestellt, daß das Produkt mit dem gemäß Beispiel 46 hergestellten Produkt identisch ist.

In der gleichen Weise wird aus dem cis-Isomeren der oben genannten Ausgangsverbindung cis-1,2-Dibenzyl oxy-6-methyl-

2536509

Elementaranalyse für  $C_{26}H_{29}O_3N$

Berechnet: C 77.39; H 7.24; N 3.47

Gefunden: C 76.75; H 6.96; N 3.22

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (100 MHz,  $CDCl_3$ )

5  $\delta$  4,77 (1H, d, J = 2 Hz)

### Beispiele 49-52

Auf die in Beispiel 15 beschriebene Weise werden die in Tabelle 9 genannten Produkte durch Reduktion der entsprechenden Ausgangsmaterialien hergestellt.

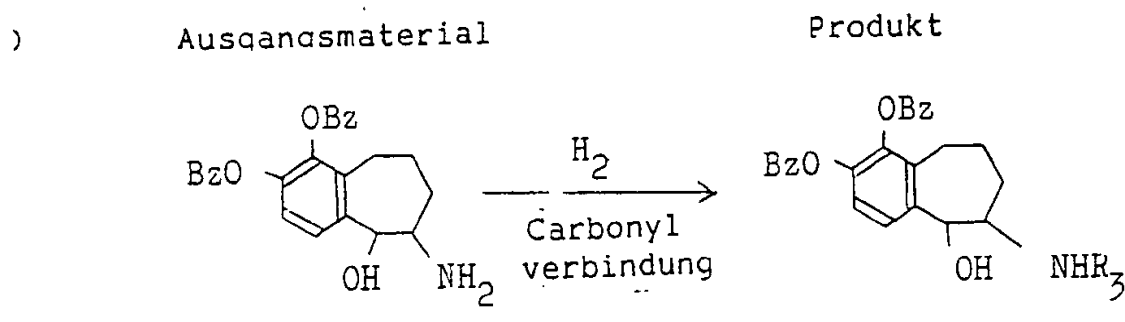



Tabelle 9

Beispiel	Carbonylverbindung	Produkt			Schmelzpunkt, °C (Zers.)
		$-R_3$	Konfiguration	Salz	
49	Aceton	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	cis	frei	150 - 153
50	Aceton	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	trans	Fumarat	207 - 208
51	p-Hydroxybenzylmethylketon	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} \\   \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \end{array}$	trans	Fumarat	203 - 206
52	Cyclobutanon		trans	Fumarat	210 - 212

Bz = Benzyl

Beispiel 53

In 50 ml wasserfreiem Dioxan werden 1,7 g 1,2-Dibenzyl-oxy-5,6-tert.-butylimino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten gelöst. Der Lösung wird eine Lösung von 0,39 g Schwefelsäure in 10 ml Dioxan zugetropft. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 100 ml Diäthyläther zum Gemisch wird der Überstand verworfen und der Rückstand nach Zusatz von 100 ml Dioxan und 50 ml Wasser über Nacht stehen gelassen. Das erhaltene Gemisch wird über Natriumbicarbonat neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die abgetrennte Chloroformschicht wird getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die chromatographische Reinigung des Rückstandes an einer Kieselgelsäule mit anschließender Herstellung des Oxalats in an sich bekannter Weise ergibt 0,38 g trans-1,2-Dibenzyl-oxy-6-tert.-butylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-oloxalat in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 167-169°C.

Elementaranalyse für  $C_{29}H_{35}O_3N \cdot C_2H_2O_4$

Berechnet: C. 69.51; H 6.96; N 2.62

Gefunden: C 69.24; H 6.94; N 2.83

Beispiel 54

Ein Gemisch von 1,35 g trans-6-Acetylamino-1,2-dibenzyl-oxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol und 12 g Natriumhydroxyd in 70 ml Äthanol und 20 ml Wasser wird 5 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach Abkühlung wird das Gemisch in eine überschüssige Wassermenge gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wird abgetrennt, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Zugabe von Diäthyläther zum Rückstand scheiden sich 0,8 g trans-6-Amino-1,2-dibenzyl-oxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-

Kristallen ab.

Elementaranalyse für  $C_{25}H_{27}O_3N \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Berechnet: C 75.35; H 7.08; N 3.52

Gefunden: C 75.32; H 7.19; N 3.44

Durch Zusatz von p-Toluolsulfonsäure zu einer Lösung dieses Produkts in Methanol wird ein p-Toluolsulfonat des vorstehend genannten 6-Aminoderivats gebildet, das bei Zusatz von Diäthyläther zur Lösung kristallisiert. Schmelzpunkt 165-168°C.

Elementaranalyse für  $C_{25}H_{27}O_3N \cdot C_7H_8O_3S$

Berechnet: C 68.43; H 6.28; N 2.49

Gefunden: C 68.00; H 6.15; N 2.61

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (100 MHz,  $d_6$ -DMSO+

$D_2O$ )  $\delta$  : 4.73(1H,d,J=10Hz)

#### Beispiel 55

Auf die in Beispiel 54 beschriebene Weise werden 0,33 g trans-6-Amino-1,2-dibenzoyloxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol aus 0,5 g trans-1,2-Dibenzoyloxy-6-äthoxycarbonylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol erhalten. Das Produkt ist mit dem gemäß Beispiel 54 hergestellten Produkt identisch.

#### Beispiel 56

Zu einer Lösung von 322 mg Methyl-6-acetamido-2-benzoyloxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat in 10 ml Tetrahydrofuran werden 200 mg Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden am Rückflußkühler erhitzt, worauf nacheinander Äthylacetat, Äthanol und Wasser zugesetzt werden. Die abgetrennte organische Schicht wird getrocknet und eingedampft, wobei 350 mg eines Rückstandes erhalten werden, der dann durch präparative Chromatographie (Kieselgel)



2536509

gereinigt wird. Die Kieselgelschicht, an der die gewünschte Verbindung adsorbiert wird, wird abgenommen und die Verbindung mit einem Gemisch von Chloroform und Methanol (Volumenverhältnis 9:1) eluiert. Durch Abdampfen des Lösungsmittels werden 76 mg trans-2-Benzyl-oxy-6-äthylamino-1-hydroxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol als viskoses Öl erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.10(3H,t), 2.88(3H, breit, s), 4.44(1H,d,J=8Hz), 4.80  
(2H,s), 5.06(2H,s), 6.81(1H,d), 7.34(5H,s), 7.64(1H,s)

#### Beispiel 57

In einem Gemisch von 40 ml Aceton und 10 ml Methanol werden 710 mg trans-6-Amino-2-benzyl-oxy-1-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol gelöst. Zur Lösung werden 0,4 ml konzentrierte Salzsäure gegeben. Das Gemisch wird einige Zeit bei Raumtemperatur stehen gelassen, worauf 1,1 g Lithiumcyanborhydrid-Dioxan-Komplex dem Gemisch in kleinen Portionen zugesetzt werden. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und einige Zeit weiter gerührt, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wird. Der Rückstand wird dann in Äthylacetat gelöst und mit Wasser gewaschen. Durch Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck werden 620 mg eines braunen Öls erhalten. Durch Umkristallisation aus einem Gemisch von Benzol und n-Hexan wird trans-2-Benzyl-oxy-6-isopropylamino-1-methylamin-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form von farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 92 bis 95°C erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum seines Hydrochlorids ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

1.22(3H,d), 1.32(3H,d), 2.63(3H,s), 4.85(1H,d,J=8Hz),  
5.08(2H,s), 5.8(3H,breit), 6.78(1H,d), 6.97(1H,d),  
7.37(5H,s)

Beispiel 58

620 mg trans-6-Amino-2-benzyloxy-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol werden in einem Gemisch von 15 ml Äthanol und 5 ml Methanol gelöst und über 76 mg 10%iger Palladiumkohle als Katalysator bei normalem Druck und normaler Temperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in Methanol gelöst. Nach Zugabe von 400 mg Fumarsäure wird das Gemisch eingeengt. Das erhaltene rohe Produkt wird erneut in Wasser gelöst. Die durch Zusatz von Tetrahydrofuran zur Lösung abgeschiedenen Kristalle werden aus Wasser umkristallisiert, wobei 108 mg trans-1,6-Diamino-2-hydroxy-5,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form von farblosen Stäbchen vom Schmelzpunkt 240°C (Zers.) erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum der freien Base (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4,28 (1H, d, J = 8 Hz).

Elementaranalyse für C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · ½(C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)

Berechnet: C 58.63; H 6.81; N 10.52

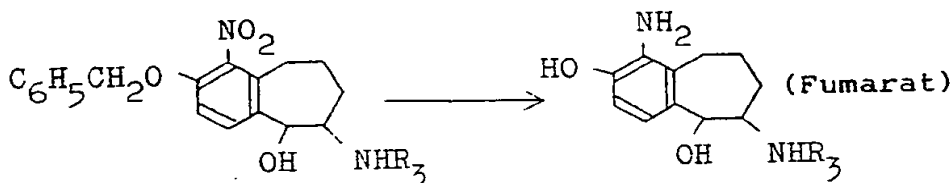
Gefunden: C 58.41; H 6.77; N 10.37

Beispiele 59 bis 61

Auf die in Beispiel 58 beschriebene Weise werden die in Tabelle 10 genannten Produkte durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Ausgangsmaterialien erhalten.


Ausgangsmaterial

Produkt



2536509

Tabelle 1C

Beispiel	R <sub>3</sub>	Konfiguration	Aussehen der Kristalle (Lösungsmittel für Umkristallisation)	Schmelzpunkt, °C (Zers.)	NMR-Spektrum der freien Base (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ
59	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} \backslash \\   \quad \text{CH}_3 \end{array}$	trans	farblose Stäbchen (Methanol-Wasser-Äther)	215	4.27(1H, d, J=8Hz)
60	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	trans	farblose Plättchen (Äthanol-Äther)	225	4.05(1H, d, J=8Hz)
61		cis	farblose Plättchen (Methanol-Äther)	220	4.60(1H, s, breit)

609812/1006

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 62

430 mg trans-6-Amino-2-benzyloxy-1-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol werden in einem Gemisch von 15 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Methanol gelöst und über 245 mg 10%iger Palladiumkohle bei Normaldruck und normaler Temperatur hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol und einer geringen Menge n-Propanol gelöst. Nach Zugabe von 300 mg Fumarsäure zur Lösung wird das Gemisch mit Aktivkohle behandelt. Durch Zusatz von Diäthyläther zum Filtrat scheiden sich 185 mg trans-6-Amino-2-hydroxy-1-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol-fumarat als weiße Fällung ab.

Elementaranalyse für  $C_{12}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot C_3H_7OH \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Berechnet: C 56.27; H 7.26; N 6.72

Gefunden: C 56.00; H 7.67; N 6.88

Kernmagnetisches Resonanzspektrum der freien Base  
(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4,32 (1H, d, J = 8 Hz)

Beispiele 63-73

Auf die in Beispiel 62 beschriebene Weise werden die in Tabelle 11 genannten Produkte durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Ausgangsmaterialien hergestellt.

Ausgangsmaterial

Produkt

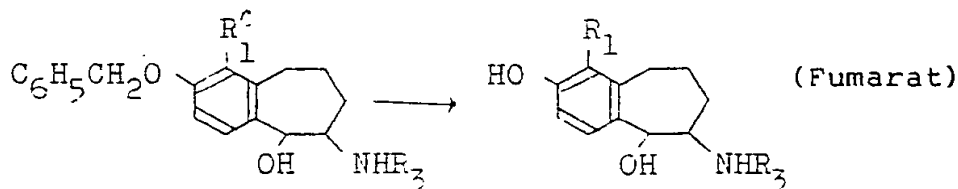

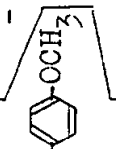
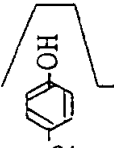



Tabelle 11

Beispiel	$R_1 = R_2$	$R_3$	Konfiguration	Aussehen der Kristalle (Lösungsmittel für Um- kristallisation)	Schmelz- punkt, °C (Zers.)	Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$
63	-NHCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{CH}- \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	trans	farblose Prismen (Wasser-Methanol-Äther)	211	freie Base 4,40(1H,d,J=8Hz)
64	-NHCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	trans	farblose Stübchen (Wasser-Tetrahydrofuran)	235	freie Base 4,18(1H,d,J=8Hz)
65	-CH <sub>2</sub> OH	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	trans	farblose feine Kristalle (Äthanol-Äther)	193	freie Base 4,58(1H,d,J=8Hz)
66	-CH <sub>2</sub> OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	trans	farblose feine Kristalle (Äthanol)	212-213	freie Base 4,17(1H,d,J=8Hz)
67	-CH <sub>2</sub> OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{CH}- \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	cis	farblose feine Kristalle (Äthanol-Diäthyläther)	195-205	Fumarat 4,84(s)

Tabelle 11 (Forts.)

Beispiel	$\alpha_1 = \alpha_1^c$	$R_2$	Konfiguration	Aussehen der Kristalle (Lösungsmittel für Um- kristallisation)	Schmelz- punkt, °C (Zers.)	Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO-d <sub>6</sub> )
68	-CH <sub>2</sub> OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} \backslash \\   \quad \text{CH}_3 \end{array}$	trans	farblose feine Kristalle (Äthanol-Diäthyläther)	197	freie Base 4.82(1H, d, J=8Hz)
69	-CH <sub>2</sub> OH	- 	-	dto.	185	-
70	-CH <sub>2</sub> OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHCH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	- 	farblose feine Kristalle (Isopropanol)	110	-
71	-CH <sub>2</sub> OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHCH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	- 	farblose feine Kri- stalle (Isopropanol- Acetonitril)	138	-
72	-CH <sub>2</sub> OH	-H	cis	farblose Körnchen (Isopropanol- Acetonitril)	171	freie Base 4.79(s)
73	-CH <sub>2</sub> OH	- 	trans	farblose feine Plättchen (Äthanol-Diäthyläther)	197-199	Fumarat 4.95(1H, d, J=8Hz)

Beispiel 74

511 mg trans-2-Benzyl-6-(N-benzyl-N-methylamino)-1-hydroxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol werden in 30 ml Äthanol gelöst und über 500 mg 10%iger Palladiumkohle über Nacht bei Normaldruck und normaler Temperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Äthanol gelöst. Zur Lösung werden 80 mg Fumarsäure gegeben. Das Gemisch wird einige Zeit gerührt und unter vermindertem Druck auf etwa 5 ml eingeeengt.

Durch Zusatz von etwa 30 ml Diäthyläther zum Konzentrat wird trans-2-Hydroxy-1-hydroxymethyl-6-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-olfumarat ausgefällt, das abfiltriert wird, wobei 222 mg der Verbindung vom Schmelzpunkt 105-108°C (Zers.) erhalten werden.

Elementaranalyse für  $C_{13}H_{19}NO_3 \cdot \frac{1}{2}(C_4H_4O_4) \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Berechnet: C, 59.20; H, 7.29; N, 4.60

Gefunden: C, 59.27; H, 7.64; N, 4.01

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

2.50(3H,s), 4.50(2H,s), 6.41(1H,s), 6.62(1H,d),  
7.04(1H,d)

Beispiel 75

In einer Lösung von 9 g Natriumhydroxyd in 20 ml Wasser und 50 ml Äthanol werden 2,6 g 6-Acetamid-2-benzyl-1-(N-methyltrifluoracetamido)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol gelöst. Die erhaltene Lösung wird 2 Stunden am Rückflußkühler erhitzt und nach Abkühlung mit konzentrierter Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Das Äthanol wird unter vermindertem Druck abdestilliert und die verbleibende wässrige Schicht mit Äthylacetat ge-

waschen, mit Kaliumcarbonat auf pH 9 bis 10 eingestellt und nach Zugabe einer gesättigten Natriumchloridlösung mit einem Gemisch von Chloroform und Äthylacetat (4:1) extrahiert. Durch Abdampfen des Lösungsmittels vom Extrakt unter vermindertem Druck wird ein gelbes Öl erhalten, das nach Zusatz von Äthanol in farblosen Plättchen kristallisiert. Die Kristalle werden abfiltriert und mit Äthanol gewaschen, wobei 1,2 g trans-6-Amino-2-benzyloxy-1-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol vom Schmelzpunkt 150-151°C erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

2.67(3H,s), 4.48(1H,d,J=8Hz), 5.08(2H,s), 6.82(1H,d),  
7.37(1H,d), 7.40(5H,s)

#### Beispiel 76

Zu einer Lösung von 2,1 g 2-Benzyloxy-5,6-(N-tert.-butylimino)-1-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten in einem Gemisch von 60 ml Dioxan und 10 ml Wasser werden 0,9 g Essigsäure gegeben. Die erhaltene Lösung wird 75 Minuten am Rückflußkühler erhitzt und dann zur Abkühlung stehen gelassen, worauf 1,5 g Kaliumcarbonat und 20 ml Wasser dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden. Das Dioxan wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Die verbleibende wässrige Lösung wird mit Benzol extrahiert und der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, wobei 2,0 g eines braunen Öls erhalten werden. Durch chromatographische Reinigung des Öls an Kieselgel unter

Mischungsgemisch von Chloroform und Methanol



Kernmagnetisches Resonanzspektrum. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.08(9H,s), 1.3-2.8(6H,m), 2.68(3H,s), 3.5(4H,breit),  
4.32(1H,d,J=8Hz), 5.08(2H,s), 6.85(1H,d), 7.35(1H,d),  
7.40(5H,s)

### Beispiel 77

Zu einem Gemisch von 30 ml kaltem Methanol und 10 ml Tetrahydrofuran werden 645 mg Methyl-trans-6-amino-2-benzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat und 0,9 ml Cyclobutanon und anschließend 1,0 g Lithiumcyanborhydrid-Dioxan-Komplex in kleinen Portionen unter Rühren gegeben. Das Gemisch wird weitere 20 Stunden gerührt, und Methanol und Tetrahydrofuran werden abdestilliert.

Zum Rückstand werden Äthylacetat und Wasser gegeben. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. In 3 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden 360 mg des Rückstandes gelöst. Die Lösung wird tropfenweise zu einem Gemisch von 100 mg Lithiumaluminiumhydrid und 3 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden am Rückflußkühler erhitzt und dann mit Wasser behandelt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei trans-2-Benzyloxy-6-cyclobutyl-amino-1-hydroxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form von farblosen Plättchen vom Schmelzpunkt 137-141°C erhalten wird.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  :

4.37(1H,d,J=8.4Hz), 4.78(2H,s), 5.06(2H,s), 6.82  
(1H,d,J=8.4Hz), 7.20-7.50(5H,m), 7.65(1H,d,J=8.4Hz)

609812/1006

2536509

Beispiel 78

500 mg trans-Methyl-6-amino-2-benzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat wird mit 40 ml Aceton auf die in Beispiel 77 beschriebene Weise umgesetzt, wobei 376 mg trans-2-Benzyloxy-1-hydroxymethyl-6-isopropylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form eines blaßbraunen Öls erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  :

0.93(3H,t,J=6Hz), 4.42(1H,d,J=8Hz), 4.63(2H,s),  
5.08(2H,s), 6.87(1H,d,J=8.5Hz), 7.23-7.62(6H,m)

Beispiel 79

2,0 g cis-Methyl-6-Amino-2-benzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylatfumarat werden mit 40 ml Aceton auf die in Beispiel 77 beschriebene Weise umgesetzt, wobei 215 mg cis-2-Benzyloxy-1-hydroxymethyl-6-isopropylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol vom Schmelzpunkt 134-138°C erhalten werden.

Elementaranalyse für C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>N

Berechnet: C 74.33; H 8.22; N 3.94

Gefunden: C 73.91; H 8.23; N 3.64

Beispiel 80

520 mg trans-Methyl-6-amino-2-benzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat werden mit 4 g Cyclohexanon auf die in Beispiel 77 beschriebene Weise umgesetzt, wobei 379 mg trans-2-Benzyloxy-6-cyclohexylamino-1-hydroxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form eines blaßgelben Öls erhalten werden.

2536509

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

4.34(1H,d,J=8Hz), 4.78(2H,s), 5.05(2H,s), 6.82(1H,  
d,J=8.5Hz), 7.38(5H,s), 7.65(1H,d,J=8.5Hz)

### Beispiel 81

Zu einer Suspension von 600 mg trans-Methyl-6-amino-2-benzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat in 15 ml Benzol werden 1,2 g Methyl-p-methoxybenzylketon und 0,1 ml 5%ige alkoholische Salzsäure gegeben. Das erhaltene Gemisch wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand in einem Gemisch von 30 ml Tetrahydrofuran und 30 ml Äthanol gelöst. Zur Lösung werden 800 mg Lithiumcyanborhydrid-Dioxan-Komplex innerhalb von 20 Minuten unter Rühren gegeben. Das Gemisch wird weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit konzentrierter Salzsäure leicht angesäuert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird unter hohem Vakuum weiter getrocknet und in wasserfreiem Tetrahydrofuran erneut gelöst. Dieser Lösung wird Lithiumaluminiumhydrid im Überschuss zugesetzt, worauf das Gemisch 3,5 Stunden am Rückflußkühler erhitzt wird.

Dem Reaktionsgemisch werden Äthylacetat und Wasser zugesetzt. Die Äthylacetatschicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Durch chromatographische Reinigung dieses Rückstandes an einer Kieselgelsäule unter Verwendung von Chloroform-Methanol (3:1) als Elutionslösungsmittel werden 166 mg trans-2-Benzyloxy-1-hydroxymethyl-6-(4-methoxy- $\alpha$ -methylphenäthyl)amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-on als blaßgelbes Öl erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.03(3H,d,J=6Hz), 3.77(3H,s), 4.40(1H,d,J=8Hz), 4.80  
(2H,s), 5.11(2H,s), 6.70-7.80(11H,m)

### Beispiel 82

500 mg trans-Methyl-6-amino-2-benzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat werden mit 1,0 g Methyl-p-hydroxybenzylketon auf die in Beispiel 81 beschriebene Weise umgesetzt, wobei 78 mg 2-Benzyloxy-1-hydroxymethyl-6-(4-hydroxy- $\alpha$ -methylphen-äthyl)-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form eines blaßgelben Öls erhalten werden (die Analyse durch Dünnschichtchromatographie zeigt, daß das Produkt ein Gemisch der cis- und trans-Isomeren ist).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.01(3H,d,J=6Hz), 4.32( -  $\frac{1}{2}$ H,d,J=7Hz), 4.67(-  $\frac{1}{2}$ H,s),  
4.76(2H,s), 5.03(2H,s), 6.62-7.03(5H,m), 7.20-7.70  
(6H,m)

### Beispiel 83

Methyl-2-benzyloxy-6-hydroxyimino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat wird in 10 ml Essigsäure gelöst und über 500 mg Raney-Nickel bei normaler Temperatur und Normaldruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wird unter strömendem Stickstoff so filtriert, daß das Filtrat in 0,4n-Salzsäure fällt, die im leichten Überschuss verwendet wird. Das hierbei erhaltene Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft und abschließend unter hohem Vakuum getrocknet, wobei 280 mg rohes Methyl-6-amino-2-benzyloxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat in Form eines gelblichgrünen Feststoffs erhalten werden. Das rohe Produkt wird 3,5 Stunden mit Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml Tetrahydrofuran, das am Rückflußkühler erhitzt wird, behandelt.

Dem Reaktionsgemisch werden Äthylacetat und Wasser zugesetzt. Die organische Schicht wird abgetrennt und unter

609812/1006

vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird gereinigt, indem er durch eine Kieselgelsäule geleitet wird, und aus einem Gemisch von Chloroform und Diäthyläther umkristallisiert, wobei 102 mg trans-6-Amino-2-benzyloxy-1-hydroxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol vom Schmelzpunkt 138 bis 140°C erhalten werden.

#### Beispiel 84

In einem Gemisch von 10 ml Xylol und 5%iger äthanolischer Salzsäure werden 660 mg trans-6-Amino-2-benzyloxy-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol und 1,1 g Cyclohexanon gelöst. Die Lösung wird über Nacht in einem Ölbad bei 110 bis 115°C gehalten. Das während der Reaktion gebildete Wasser wird nach Zusatz von 30 ml Benzol zum Reaktionsgemisch als azeotropes Gemisch mit Benzol entfernt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels vom Reaktionsgemisch wird trans-2-Benzyloxy-6-cyclohexylidenamino-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-olhydrochlorid als braunes Pulver erhalten, das in 20 ml Methanol gelöst und unmittelbar über 250 mg 10%iger Palladiumkohle und 200 mg Platindioxyd hydriert wird. Nach beendeter Reaktion werden die Katalysatoren abfiltriert. Das Filtrat wird eingeeengt, wobei 450 g eines roten Sirups erhalten werden. Nach Zusatz einer wässrigen Kaliumcarbonatlösung zum Sirup wird das Gemisch mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und erneut unter vermindertem Druck eingeeengt. Durch Zusatz von Benzol zu dem als Rückstand verbleibenden roten Sirup werden 145 mg trans-1-Amino-6-cyclohexylamino-2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form eines Pulvers erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1.0-3.2(18H,m), 4.0-5.5(5H; breit), 4.28(1H,d,J=8Hz),  
6.52(1H,d,J=8Hz), 6.67(1H,d,J=8Hz)

2536509

Nach Zugabe von 200 mg Fumarsäure und Verdünnung mit Diäthyläther und Stehenlassen der methanolischen Lösung (10 ml) des in der beschriebenen Weise hergestellten Pulvers an einem kalten Ort wird das Fumarat der oben genannten Verbindung (190 mg) in Form von gelben Plättchen vom Schmelzpunkt 165°C (Zers.) erhalten.

#### Beispiel 85

Zu einer Lösung von 450 mg Methyl-2-benzyloxy-5-hydroxy-6-hydroxyimino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat in 10 ml Pyridin werden 4 ml wasserfreie Essigsäure gegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zur Lösung werden 20 ml einer etwa 1-molaren Diboranlösung in Tetrahydrofuran gegeben, worauf das Gemisch 2 Stunden am Rückflußkühler erhitzt wird. Nach Abkühlung wird wässrige 3n-Natriumhydroxydlösung zum Gemisch gegeben und das Tetrahydrofuran abdestilliert. Dem Rückstand werden Äthylacetat und eine geringe Menge Wasser zugesetzt, worauf die organische Schicht durch Dekantieren abgetrennt, mit wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet wird. Abschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, wobei 331 mg 6-Amino-2-benzyloxy-1-hydroxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol (Gemisch der cis- und trans-Isomeren) in Form eines weißen Pulvers erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

4.45( $-\frac{1}{2}\text{H}$ , d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 4.79( $-\frac{1}{2}\text{H}$ , s.), 5.00( $2\text{H}$ , s), 6.6-7.7(7H, m)

#### Beispiel 86

860 mg trans-Methyl-2-benzyloxy-6-N-tert.-butylamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden mit

2536509

430 mg pulverförmigem Lithiumaluminiumhydrid 4 Stunden unter trockenem Stickstoff am Rückflußkühler erhitzt. Nach Zugabe von 20 ml Äthylacetat, 50 ml Methanol und 20%igem wässrigem Natriumhydroxyd wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand mit Äthylacetat extrahiert.

Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Durch Zusatz eines Gemisches von Benzol und n-Hexan werden 451 mg kristallines trans-2-Benzyl-oxy-6-tert.-butylamino-1-hydroxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol vom Schmelzpunkt 130 bis 131°C erhalten.

Elementaranalyse für  $C_{23}H_{31}O_3N$

Berechnet: C 74.76; H 8.46; N 3.79

Gefunden: C 74.76; H 8.51; N 3.53

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

1.04(9H,s), 4.26(1H,d,J=9Hz)

#### Beispiel 87

Zu einer Lösung von 150 mg cis-Methyl-6-amino-2-benzyl-oxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat (Schmelzpunkt 142,5-144°C) in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird Lithiumaluminiumhydrid im Überschuss gegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden am Rückflußkühler erhitzt, worauf Äthylacetat und Wasser dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden und die abgetrennte organische Schicht getrocknet und eingedampft wird, wobei 116 mg cis-6-Amino-2-benzyl-oxy-1-hydroxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form eines Öls erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

Beispiel 88

620 mg Methyl-trans-6-amino-2-benzyloxy-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-carboxylat werden auf die in Beispiel 86 beschriebene Weise umgesetzt. Nachdem das überschüssige Reduktionsmittel durch Zusatz von Äthylacetat und Wasser versetzt worden ist, wird das Reaktionsgemisch zur Entfernung von flüchtigen Bestandteilen eingeeengt und dann mit einem Gemisch von Tetrahydrofuran und Äthylacetat (Volumenverhältnis 1 : 1) extrahiert. Der Extrakt wird mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft, wobei

560 mg trans-6-Amino-2-benzyloxy-1-hydroxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form eines weissen Pulvers vom Schmelzpunkt 142 bis 144°C (aus Äthanol umkristallisiert) erhalten werden.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO-d<sub>6</sub>) δ

4.409(1H,d,J=8Hz), 4.62(2H,s), 5.07(2H,s).

Elementaranalyse für C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>

berechnet: C 72.82; H 7.40; N 4.47

gefunden: C 72.34; H 7.38; N 4.41

Beispiel 89

450 mg trans-6-Amino-2-benzyloxy-1-hydroxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol werden auf die in Beispiel 62 beschriebene Weise umgesetzt, wobei 320 mg trans-

1,6,7,8,9-tetrahydro-5H-



Schmelzpunkt des Fumarats (aus Äthanol umkristallisiert):  
über 280°C.

Elementaranalyse für  $C_{12}H_{17}NO_3 \cdot 1/2 (C_4H_4O_4)$

berechnet: C 59.78; H. 6.81; N 4.98

gefunden: C. 59.60; H 6.89; N 4.97

#### Beispiel 9o

2,0 g trans-6-Amino-2-benzyloxy-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol und 2,0 ml Cyclobutanon werden in einem Gemisch von 20 ml Äthanol und 10 ml Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung werden 1,54 g Lithiumcyanborhydrid und 6,5 ml einer 5 %igen äthanolischen Chlorwasserstofflösung gegeben. Das Gemisch wird 64 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in 700 ml Eiswasser gegossen und die erhaltene Lösung mit konzentrierter Salzsäure stark angesäuert, und, nachdem es einige Zeit gerührt worden ist, mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und abschließend mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird nacheinander mit Wasser und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Durch Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird ein braunes Öl erhalten, das auf eine Kieselgelsäule aufgegeben und anschließend mit 4000 ml Chloroform-Methanol (80 : 1) eluiert wird. Das Eluat wird eingedampft, wobei trans-2-Benzyloxy-6-cyclobutylamino-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form eines blaßgelben Pulvers erhalten wird.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1.5-2.3(13H,m), 3.0-3.7(3H,m), 4.45(1H,d,J=8Hz).

1,1 g des in dieser Weise erhaltenen trans-Cyclobutylaminoalkohols werden über 400 mg 10 %iger Palladiumkohle in einem Gemisch von 30 ml Tetrahydrofuran und 30 ml Methanol bei

Normaldruck und Normaltemperatur hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft, wobei 0,8 g eines gelben Feststoffs erhalten werden. Durch Umkristallisation des Feststoffs aus Methanol wird trans-1-Amino-6-cyclobutylamino-2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol in Form von farblosen Flocken vom Schmelzpunkt 168 bis 170°C erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1.4-3.4(14H,m), 4.13(5H, breit), 4.35(1H,d,J=8Hz),  
6.55(1H,d,J=8Hz), 6.68(1H,d,J=8Hz).

Schmelzpunkt des Fumarats (aus Methanol-Diäthyläther umkristallisiert): 216°C (Zers.).

Elementaranalyse für  $C_{15}H_{22}N_2O_2 \cdot 1/2(C_4H_4O_4)$

berechnet: C 63.73; H 7.55; N 8.75

gefunden: C 63.55; H 7.70; N 8.75

2536509

Beispiel 91

Nachstehend werden einige Beispiele für Arzneiformen gegeben, in denen die Produkte gemäß der Erfindung beispielsweise als Bronchodilatoren verwendet werden.

A) Tabletten

1) trans-6-Cyclobutylamino-1,2,5-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten	1,5 mg
2) Lactose	90,0 mg
3) Maisstärke	38,0 mg
4) Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	130,0 mg
	pro Tablette

Nach gutem Mischen der Bestandteile (1) und (2) mit 26 mg Maisstärke wird das Gemisch mit einer aus 7 mg Maisstärke hergestellten Paste granuliert. Das Magnesiumstearat und die restlichen 5 mg Maisstärke werden dem Granulat zugesetzt, worauf das Gemisch zu einer Tablette von 7 mm Durchmesser gepresst wird.

B) Kapseln

1) 1)trans-6-(4-Hydroxy- <del>L</del> -methylphenäthyl)-amino-1,2,5-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten	1,5 mg
2) Lactose	144,0 mg
3) Mikrokristalline Cellulose	70,0 mg
4) Magnesiumstearat	<u>4,5 mg</u>
	220,0 mg
	pro Kapsel

Alle Bestandteile werden gut gemischt und in eine Hartgelatine kapsel der Größe Nr.3 (beschrieben in Pharmacopoeia of Japan, 8.Auflage) gefüllt.

2536509

C) Injektionslösung

- |   |        |
|---|--------|
| 1) trans-6-Isopropylamino-1,2,5-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten | 0,2 mg |
| 2) Natriumchlorid   | 9 mg   |
| 3) Chlorbutanol   | 5 mg   |
| 4) Natriumbisulfit  | 1 mg   |

Alle Bestandteile werden in destilliertem Wasser in einer solchen Menge gelöst, daß 1,0 ml Lösung (pH 5,0) erhalten werden. Die Lösung wird in eine bernsteinfarbene Ampulle gefüllt. Die Atmosphäre in der Ampulle wird durch Stickstoff ersetzt. Alle Arbeitsschritte werden unter sterilen Bedingungen durchgeführt.

D) Inhalationsmittel

- |  |       |
|--|-------|
| 1) trans-6-Cyclobutyl-2-hydroxy-1-hydroxy-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol | 1,0 g |
| 2) Glucose   | 5,0 g |

Die beiden Bestandteile werden in sterilem destilliertem Wasser in einer solchen Menge gelöst, daß 100,0 ml Lösung erhalten werden, die dann durch ein Membranfilter mit einer Porosität von 0,22 µm filtriert wird.

4) Aerosol für Inhalation

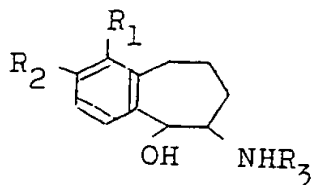
- |   |          |
|---|----------|
| 1) trans-2-Hydroxy-6-isopropylamino-1-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol | 1,5 g    |
| 2) Maisöl   | 1,0 g    |
| 3) Sorbitantriöleat   | 0,5 g    |
| 4) Freon 12-Freon 11 (Gewichtsverhältnis 1:1)   | ad 100 g |

Im Gemisch des Maisöls und des Sorbitantriöleats wird die Verbindung zur Bildung des Konzentrats homogen dispergiert. Das Konzentrat und das Treibmittel (4) werden dann unter erhöhtem Druck in die Metalldose gefüllt.

609812/1006

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1) Verbindungen der Formel



in der  $R_1$  eine gegebenenfalls substituierte Amino-  
gruppe, ein mit Hydroxylgruppen substituierter nie-  
derer Alkylrest oder eine gegebenenfalls geschützte  
Hydroxylgruppe,  $R_2$  eine gegebenenfalls geschützte  
Hydroxylgruppe und  $R_3$  Wasserstoff oder ein gegeben-  
falls substituierter Kohlenwasserstoffrest ist, und  
ihre Salze.

- 2) Säureadditionssalze der Verbindungen nach Anspruch 1.
- 3) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß  $R_1$  eine ungeschützte Hydroxylgruppe ist.
- 4) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß  $R_1$  eine geschützte Hydroxylgruppe ist.
- 5) Verbindungen nach Anspruch bis 1 bis 4, dadurch ge-  
kennzeichnet, daß die Schutzgruppe der geschützten  
Hydroxylgruppe ein Alkylrest ist.
- 6) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß die Schutzgruppe der geschützten  
Hydroxylgruppe ein Benzylrest ist.
- 7) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß  $R_1$  eine Aminogruppe ist.
- 8) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß  $R_1$  eine substituierte Aminogruppe ist.
- 9) Verbindungen nach Anspruch 1 und 8, dadurch gekenn-

609812/1006

2536509

zeichnet, daß der Substituent der substituierten Aminogruppe ein niederer Alkylrest ist.

- 10) Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der niedere Alkylrest ein Methylrest oder Äthylrest ist.
- 11) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_1$  ein mit Hydroxylgruppen substituierter niederer Alkylrest ist.
- 12) Verbindungen nach Anspruch 1 und 11, dadurch gekennzeichnet, daß der mit einer Hydroxylgruppe substituierte niedere Alkylrest ein Hydroxymethylrest ist.
- 13) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_2$  eine ungeschützte Hydroxylgruppe ist.
- 14) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_2$  eine geschützte Hydroxylgruppe ist.
- 15) Verbindungen nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzgruppe der geschützten Hydroxylgruppe ein Aralkylrest ist.
- 16) Verbindungen nach Anspruch 14 und 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Aralkylrest ein Benzylrest ist.
- 17) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_3$  Wasserstoff ist.
- 18) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_3$  ein gegebenenfalls substituierter Kohlenwasserstoffrest ist.
- 19) Verbindungen nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Substituent des substituierten Kohlen-

609812/1006

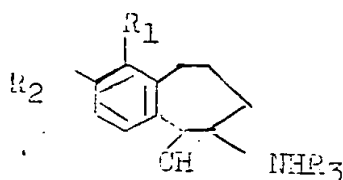
wasserstoffrestes eine Hydroxylgruppe oder ein niederer Alkoxyrest ist.

- 20) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Kohlenwasserstoffrest ein gegebenenfalls substituierter niederer Alkylrest ist.
- 21) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest mit einem 3- bis 7-gliedrigen Ring ist.
- 22) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Kohlenwasserstoffrest  $R_3$  ein gegebenenfalls substituierter Aralkylrest ist.
- 23) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Kohlenwasserstoffrest  $R_3$  ein Arylrest ist.
- 24) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Kohlenwasserstoffrest  $R_3$  ein Cycloalkylalkylrest ist, dessen Cycloalkylrest einen 3- bis 7-gliedrigen Ring aufweist.
- 25) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 24 in Form der trans-Isomeren.
- 26) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 24 in Form der cis-Isomeren.
- 27) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 24 in Form von Gemischen der trans- und cis-Isomeren.
- 28) trans-6-Isopropylamino-1,2,5-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten.
- 29) trans-6-Cyclobutylamino-1,2,5-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten.

609812/1006

2536509

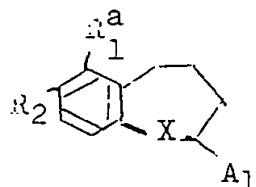
- 30) trans-6-(4-hydroxy- $\alpha$ -methylphenäthyl)-amino-1,2,5-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten.
- 31) trans-6-Äthylamino-2-hydroxy-1-hydroxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol.
- 32) trans-2-Hydroxy-1-hydroxymethyl-6-isopropylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol.
- 33) trans-6-Cyclobutylamino-2-hydroxy-1-hydroxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol.
- 34) trans-2-Hydroxy-1-hydroxymethyl-6-(4-hydroxy- $\alpha$ -methylphenäthyl)-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol.
- 35) trans-2-Hydroxy-1-hydroxymethyl-6-(4-methoxy- $\alpha$ -methylphenäthyl)-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol.
- 36) trans-2-Hydroxy-6-isopropylamino-1-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol.
- 37) trans-1-Amino-2-hydroxy-6-isopropylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol.
- 38) trans-1-Amino-6-cyclobutylamino-2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol.
- 39) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung nach Anspruch 1 bis 38 oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger.
- 40) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



609812/1006

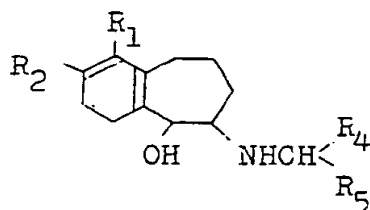


in der  $R_1$  eine gegebenenfalls substituierte Amino-  
gruppe, ein mit Hydroxylgruppen substituiertes  
niederer Alkylrest oder eine gegebenenfalls ge-  
geschützte Hydroxylgruppe,  $R_2$  eine gegebenenfalls  
geschützte Hydroxylgruppe,  $R_3$  Wasserstoff oder ein  
gegebenenfalls substituiertes Kohlenwasserstoffrest  
ist, oder ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß  
man Verbindungen der Formel



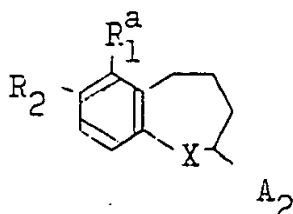
in der  $R_1^a$  eine gegebenenfalls substituierte Amino-  
gruppe, ein mit Hydroxylgruppen substituiertes  
niedriger Alkylrest, eine zu einer dieser Gruppen  
reduzierbare Gruppe oder eine gegebenenfalls ge-  
geschützte Hydroxylgruppe ist,  $R_2$  die oben genannte  
Bedeutung hat,  $A_1$  eine Gruppe der Formel  $-NHR_3$   
(in der  $R_3$  die oben genannte Bedeutung hat) oder  
eine zu  $-NHR_3$  reduzierbare Gruppe und X eine Gruppe  
der Formel  $>C=O$  oder  $>CH-OH$  ist mit der Maßgabe,  
daß in Fällen, in denen  $A_1$  eine Gruppe der Formel  
 $-NHR_3$  ist, X für  $>C=O$  steht.

41) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der  
Formel

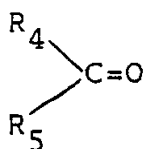


in der  $R_1$  eine gegebenenfalls substituierte Amino-  
gruppe, ein mit Hydroxylgruppen substituiertes nie-  
derer Alkylrest oder eine gegebenenfalls geschützte  
Hydroxylgruppe,  $R_2$  eine gegebenenfalls substituierte  
Hydroxylgruppe,  $R_4$  Wasserstoff oder ein niedriger  
Alkylrest und  $R_5$  Wasserstoff oder ein gegebenenfalls

substituierter Kohlenwasserstoffrest ist einschließlich des Falles, in dem  $R_4$  und  $R_5$  gemeinsam mit dem benachbarten Kohlenstoffatom eine Ringgruppe bilden, oder von Salzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel

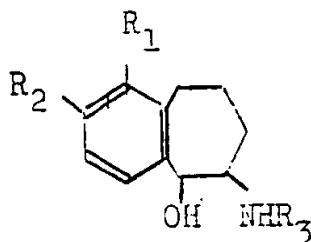


in der  $R_2$  die oben genannte Bedeutung hat,  $R_1^a$  eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, ein mit Hydroxylgruppen substituierter niederer Alkylrest, eine zu einer dieser Gruppen reduzierbare Gruppe oder eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe,  $A_2$  eine Aminogruppe oder eine zu einer Aminogruppe reduzierbare Gruppe ist und  $X$  für  $>C=O$  oder  $>CH-OH$  steht, in Gegenwart einer Carbonylverbindung der Formel



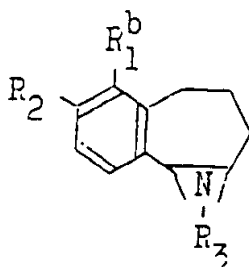
ist, in der  $R_4$  und  $R_5$  die oben genannten Bedeutungen haben, reduziert.

#### 42) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



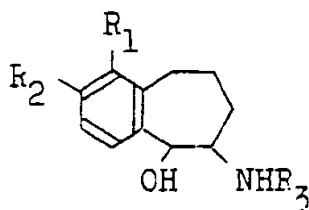
in der  $R_1$  eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, ein mit Hydroxylgruppen substituierter

Alkylrest oder eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe,  $R_2$  eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe,  $R_3$  Wasserstoff oder ein gegebenenfalls substituierter Kohlenwasserstoffrest ist, oder ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel

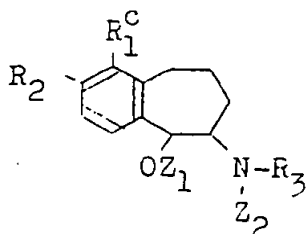


in der  $R_1^b$  eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, ein mit Hydroxylgruppen substituierter niederer Alkylrest, eine zu einer dieser Gruppen hydrolysierbare Gruppe oder eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe ist und  $R_2$  und  $R_3$  die oben genannten Bedeutungen haben, hydrolysiert.

43) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

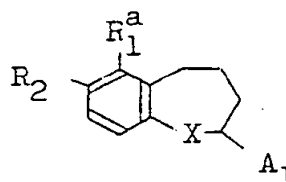


in der  $R_1$  eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, ein mit Hydroxylgruppen substituierter niederer Alkylrest oder eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe,  $R_2$  eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder ein gegebenenfalls substituierter Kohlenwasserstoffrest ist, oder ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel



in der  $R_1^C$  eine gegebenenfalls substituierte Amino-  
gruppe, ein mit Hydroxylgruppen substituierter  
niederer Alkylrest, eine durch eine Reaktion zur  
Entfernung der Schutzgruppe in eine dieser Gruppen  
überföhrbare Gruppe oder eine gegebenenfalls ge-  
schützte Hydroxylgruppe ist,  $R_2$  und  $OZ_1$  gegebenen-  
falls geschützte Hydroxylgruppen sind,  $Z_2$  Wasser-  
stoff oder eine Schutzgruppe ist und  $R_3$  die oben  
genannte Bedeutung hat mit der Maßgabe, daß wenig-  
stens eine Schutzgruppe in der Formel vorhanden ist,  
einer Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe  
unterwirft.

44) Verbindungen der Formel



in der  $R_1^a$  eine gegebenenfalls substituierte Amino-  
gruppe, ein mit niederen Alkylresten substituierter  
Alkylrest, eine zu einer dieser Gruppen reduzier-  
bare Gruppe oder eine gegebenenfalls geschützte  
Hydroxylgruppe,  $R_2$  eine gegebenenfalls geschützte  
Hydroxylgruppe,  $A_1$  eine Gruppe der Formel  $-NHR_3$   
(worin  $R_3$  Wasserstoff oder ein gegebenenfalls  
substituierter Kohlenwasserstoffrest ist) oder  
eine zu  $-NHR_3$  reduzierbare Gruppe ist und  $X$  für  
 $>C=O$  oder  $>CH-OH$  steht mit der Maßgabe, daß in  
Fällen, in denen  $A_1$  eine Gruppe der Formel  $-NHR_3$   
ist,  $X$  für  $>C=O$  steht.